ACTA VITAMINOLOGIAE

VOL. II.

FASC. 5.

1939.

WYDAWNICTWO ZAKŁADU FIZJOLOGII ZWIERZĄT I NAUKI ŻYWIENIA.
UNIWERSYTET STEFANA BATOREGO. — WILNO, OBJAZDOWA 2.

ACTA VITAMINOLOGIAE

POD REDAKCJĄ E. LELESZA,
PROFESORA UNIWERSYTETU STEFANA BATOREGO
W WILNIE.

Tout ce qui concerne la Rédaction des „Acta Vitaminologiae" doit être adressé au Rédacteur Prof. E. Lelesz, Institut de Physiologie et d'Alimentation de l'Université de Wilno. — 2, rue Objazdowa, Wilno, Pologne.

ACTA VITAMINOLOGIAE

VOL. II.

FASC. 5.

1 9 3 9.

WYDAWNICTWO ZAKŁADU FIZJOLOGII ZWIERZĄT I NAUKI ŻYWIENIA.
UNIWERSYTET STEFANA BATOREGO. — WILNO, OBJAZDOWA 2.

ACTA VITAMINOLOGIAE

POD REDAKCJĄ E. LELESZA,
PROFESORA UNIWERSYTETU STEFANA BATOREGO
W WILNIE.

Tout ce qui concerne la Rédaction des „Acta Vitaminologiae“ doit être adressé au Rédacteur Prof. E. Lelesz, Institut de Physiologie et d'Alimentation de l'Université de Wilno. — 2, rue Objazdowa, Wilno, Pologne.

SPIS RZECZY.

TABLE DES MATIÈRES. INHALTSVERZEICHNIS.

J. V. SUPNIEWSKI, M. SERAFIN-GAJEWSKA.

WŁASNOŚCI FARMAKOLOGICZNE AMINOPIRYDYN.

(Z Zakładu Farmakologii U. J. w Krakowie).

Warburg i *Christian* wykazali, że w skład kofermentu dehydrazy tkanek zwierzęcych (żółty ferment oddechowy i diaforeza) wchodzi amid kwasu nikotynowego. *Euler, Albert* i *Schenk* wykazali znów, że amid ten również wchodzi w skład kozymazy, kofermentu niezbędnego dla fermentacji alkoholowej drożdży.

Kozymaza jest połączeniem cząstki amidu kwasu nikotynowego z cząstką adeniny, z dwiema cząstkami pentozy (d-ribozy?) i dwiema cząstkami kwasu fosforowego.

Koferment oddechowy różni się od kozymazy obecnością trzech, a nie dwuch cząstek kwasu fosforowego. Oba te kofermenty znajdują się w tkankach zwierzęcych.

Koferment oddechowy spełnia rolę czynnika dehydrogenacyjnego dla wielu składników plazmy komórkowej. Amid nikotynowy wchodzący w skład tego ciała łatwo przyłącza w swym pierścieniu pirydynowym dwa atomy wodoru, tworząc pochodną dwuhydronikotynową. Ciało to łatwo oddaje te dwa atomy wodoru żółtemu fermentowi oddechowemu (dehydrogenaza), redukując go do bezbarwnej leukozasady. Wreszcie tlen powietrza utlenia tę leukozasadę do żółtego fermentu *(Karrer, Warburg).*

Koferment oddechowy odgrywa więc zasadniczą rolę w procesach dehydrogenacji, a więc niejako utleniania składników protoplazmy komórkowej, odgrywa więc zasadniczą rolę w procesach oddychania komórkowego. Nic dziwnego, że koferment oddechowy znajdujemy we wszystkich tkankach kręgowców.

Zwierzęta nie posiadają zdolności syntezy kwasu nikotynowego niezbędnego im do syntezy kofermentu oddechowego i kozymazy ich tkanek. Zaopatrują się więc one w amid nikotynowy z pokarmów roślinnych, w roślinach bowiem ciało to jest syntetyzowane. Zwie

rzęta mogą także syntetyzować amid kwasu nikotynowego z kwasu nikotynowego, znajdującego się we wszystkich prawie roślinach.

Z góry już możemy przewidzieć, że podawanie zwierzętom pokarmu niezawierającego tych związków, powodować musi duże zaburzenia w ich przemianie materii i wreszcie śmierć zwierząt.

Kwas nikotynowy, względnie amid kwasu nikotynowego są niezbędnymi składnikami pokarmowymi kręgowców.

W krajach Europy Południowej oraz w południowych Stanach Ameryki Północnej wybuchały do niedawna epidemie choroby zwanej pellagrą. Choroba ta zjawiała się w latach nieurodzaju, gdy ludność żywiła się jednostajnie kukurydzą.

Choroba ta charakteryzuje się stanami zapalnymi skóry (rumienie) szczególnie w miejscach wystawionych na działanie światła, oraz stanami kataralnymi błon śluzowych. Dochodzi wówczas do zapalenia jamy ustnej, zapalenia języka (Glossitis — ciemny język) i stanów kataralnych żołądka i jelit, powodujących nietrawienie i niewsysanie pokarmów, co wreszcie prowadzi do wychudzenia. Występują również zaburzenia w czynności narządów miąższowych. Obserwujemy anemie wywołane niedomogą szpiku kostnego oraz zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i w nerwach obwodowych, prowadzące do objawów porażennych. W razie nieleczenia, pellagra kończy się śmiercią przy objawach ogólnego wyniszczenia.

Badania nad pellagrą wykazały, że mamy tu do czynienia z typową awitaminozą. Przy podawaniu odpowiednich diet udało się wywołać objawy pellagryczne u zwierząt a nawet u ludzi.

Goldberger, Wheeler, Lille i *Rogers* wywołali pellagrę u psów. *Elvehyem* i *Koehn* u *kurcząt, Birch, Chick* i *Martin* u świń, *Harris* u małp, oraz *Rufin* i *Smith* u ludzi.

Dalsze badania wykazały, że witamin antypellagryczny znajduje się w świeżych roślinach oraz w dużych ilościach w wyciągach wątrobowych *(Birch, Harris, Gyorgy).* Wyciągi te były następnie frakcjonowane przez *Elvehyem'a, Madden'a, Stroong'a* i *Wooley'*, którym wkońcu udało się z nich wyosobnić czysty, krystaliczny witamin przeciwpellagryczny.

Ciało to okazało się amidem kwasu nikotynowego. Amid ten leczył objawy pellagry u psów (*Elvehyem* i współpracownicy), świń *(Chick, Macrae, Martin)*, małp *(Harris)* i u ludzi bez względu na to, czy pellagra była u nich samorzutną, czy też wywołana sztucznie dietą pellaryczną *(Smith, Rufin, Spies, Cooper, Blankenhorn, Fouts,*

Helmer, Lepkovsky, Hukes). Pellagrę ludzką leczy również kwas nikotynowy podany doustnie, lub pozajelitowo. Natomiast większość pochodnych kwasu nikotynowego nie wywiera tego działania. Nie wywiera go betaina kwasu nikotynowego-trigonellina, ciało dość często występujące w roślinach.

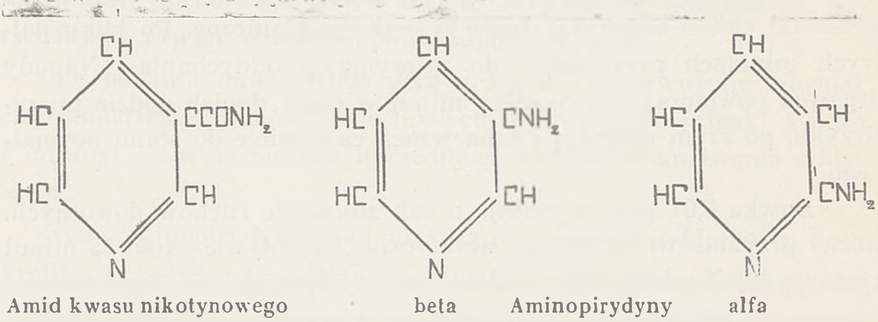
Ostatnio *Subarrow, Dan* i *Meilmann* wyosobnili z wyciągu wątrobowego nowe ciało, leczące pellagrę psa; jest to beta-aminopirydyna.

Ciało to prawdopodobnie powstaje z amidu kwasu nikotynowego przez utlenienie tegoż i przez odczepienie dwutlenku węgla. Mechanizm tej reakcji biologicznej jest jeszcze zupełnie nieznany.

Aminopirydyna-beta nie była jeszcze badana systematycznie z punktu widzenia biologicznego. Zadaniem naszym jest wypełnienie tej luki. Własności farmakologiczne tej aminy porównywaliśmy z własnościami aminopirydyny-alfa.

Witaminy rozpuszczalne w wodzie praktycznie pozbawione są działania toksycznego na zwierzęta. Możemy bezkarnie podawać zwierzętom duże dawki aneuryny, laktoflawiny, kwasu askorbinowego, amidu kwasu nikotynowego *(Supniewski, Hano)* bez obaw wywołania intoksykacji. Nietoksyczność zdaje się być cechą tych ważnych ciał biologicznych. Ważnym byłoby stwierdzenie, czy beta-aminopirydyna jest również ciałem nietoksycznym.

Do doświadczeń naszych używaliśmy czystej beta-aminopirydyny otrzymanej metodą Hoffmanowską z amidu nikotynowego, działając nań podbrominem sodu, zgodnie z przepisami *Campsa,* oraz czystej handlowej alfa-aminopirydyny. Oba ciała dobrze rozpuszczają się w wodzie, używaliśmy je więc w roztworach wodnych.



Amid kwasu nikotynowego beta Aminopirydyny alfa

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA.

BETA-AMINOPIRYDYNA.

Toksyczność dla białych myszek.

Białym myszkom wstrzykiwano podskórnie wodne roztwory 0,1% beta-aminopirydyny.

Dawki mniejsze od 0,03 g/kg nie wywierają wyraźnego wpływu na te zwierzęta.

Dawki 0,03 g/kg i 0,035 g/kg wywoływały u myszek krótkotrwałe drgawki toniczno-kloniczne i dość znaczne pobudzenie ruchowe. Stan ten trwał u myszek około $^1/_2$ godziny, po czym objawy zatrucia mijały całkowicie.

Dawka 0,04 g/kg sprowadza silne przyspieszenie oddychania, zwiększenie odruchów, niezborność, sinicę, silne drgawki wśród których następuje śmierć zwierzęcia w 20 minut po zastrzyku.

Dawki większe, jak 0,04 g/kg powodują śmierć myszek wśród opisanych wyżej objawów, już po kilku minutach od chwili zastrzyku.

Dawka śmiertelna beta-aminopirydyny przy podaniu podskórnym wynosi więc 0,04 g/kg.

Toksyczność dla wodnych żab.

Badane ciało podawano żabom wodnym w zastrzykach do worka limfatycznego grzbietowego. Wstrzykiwane były roztwory wodne o stężeniu 0,1%. Dawki mniejsze od 0,01 g/kg nie wywołują wyraźnych objawów zatrucia u tych zwierząt.

Po wstrzyknięciu dawki 0,01 g/kg zjawiają się po upływie 15 minut od chwili zastrzyku drgawki toniczno-kloniczne. Po kilku dalszych minutach przychodzi do zatrzymania oddychania. Napady drgawek powtarzają się co kilka minut w ciągu dwuch godzin po zastrzyku, po czym ustępują i żaba wraca całkowicie do stanu normalnego.

Dawka 0,04 g/kg wywołuje u żab zniesienie ruchów dowolnych. Ruchy przymusowe są leniwe i ataktyczne. Po upływie około 15 minut zjawiają się drgawki toniczo-kloniczne, występujące zarówno spontanicznie, jak też i przy każdym bodźcu dotykowym. Między atakami drgawek mięśnie zwierzęcia, szczególnie mięśnie brzuszne są silnie napięte. Wśród drgawek następuje zahamowanie oddychania. Po upływie

około 5 godzin stan ten przechodzi w ogólne porażenie ruchowe. Po 24 godzinach żaba zachowuje się już normalnie.

Działanie toksyczne dawki 0,05 g/kg występuje już w 3 minuty po zastrzyku. Objawia się ono napadowymi silnymi drgawkami i porażeniem oddychania. Okres drgawek trwa przez 2 godziny, po czym przechodzi w stan zupełnej niedomogi ruchowej. W tym okresie żaba reaguje słabymi skurczami tężcowymi na bodźce czuciowe. Po dwu dniach następuje śmierć zwierzęcia.

Dawka śmiertelna beta-aminopirydyny wynosi więc dla żaby 0,05 g/kg.

Działanie na oddychanie.

Doświadczenia wykonywaliśmy na kotach i królikach w narkozie uretanowej (1,4 g/kg).

Ruchy oddechowe rejestrowaliśmy bębenkiem Marey'a połączonym z kaniulą tchawiczą.

Dożylne podanie dawki 0,001 g/kg pozostaje bez wpływu na ruchy oddechowe kota i królika. Dawka 0,002 g/kg wyraźnie przyspiesza i pogłębia oddech kota, podczas gdy na ruchy oddechowe królika działa słabo pobudzająco. Dawka 0,0025 g/kg wywołuje u kota chwilowy 15 sekund trwający bezdech i następnie okres długotrwałego przyspieszenia i pogłębienia oddychania. Podobnie działają dawki większe z tym, że w miarę zwiększania dawki zwiększa się działanie pobudzające na oddychanie.

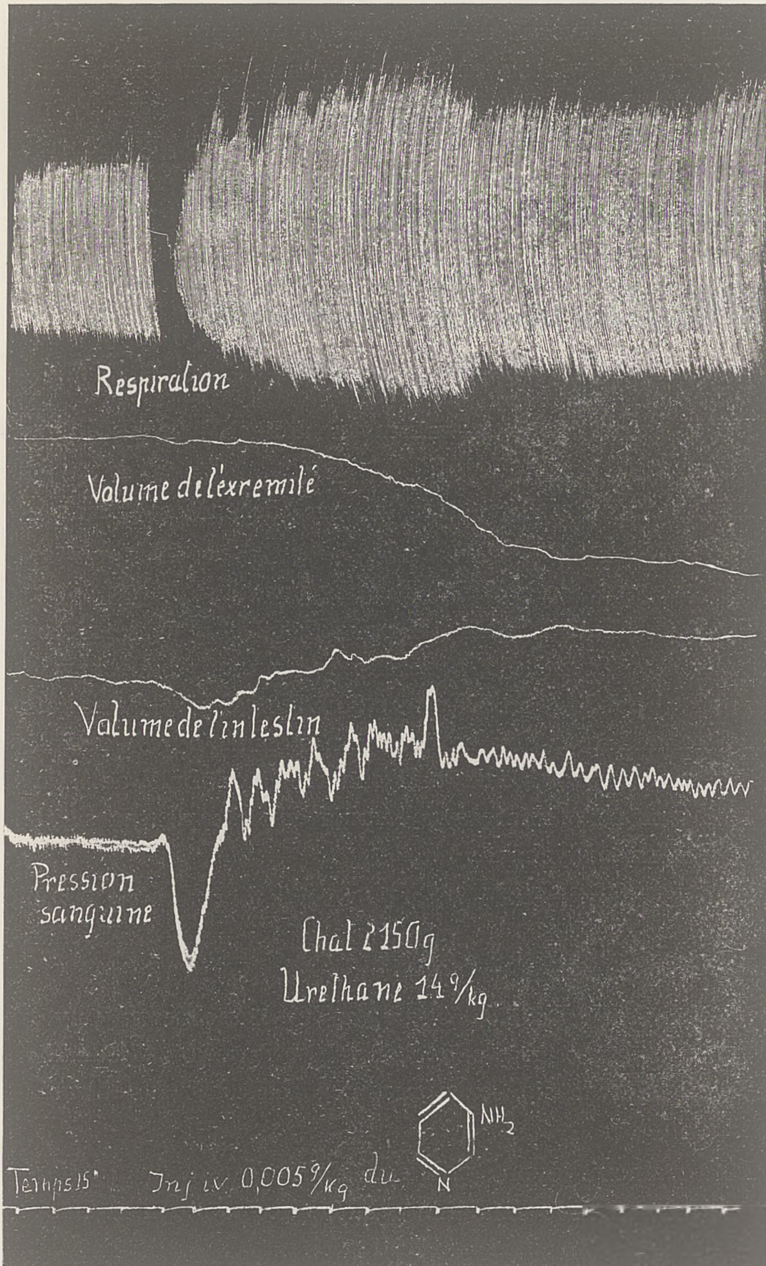
Większe dawki 0,005 g/kg i 0,01 g/kg powodują też bardziej długotrwałe, dochodzące do 30 sekund zatrzymanie oddychania, poprzedzające zawsze działanie pobudzające. (Fig. 1).

Po podaniu dawki 0,005 g/kg u królika obserwujemy również silne pobudzenie ruchów oddechowych. Trwa ono jednak krótko (2 minuty) i zjawia się bez uprzedniego okresu zahamowania oddychania.

Beta-aminopirydyna pobudza silnie ośrodek oddechowy kota i królika, przy czym to działanie pobudzające występuje silniej u kota

Podczas doświadczenia zauważono również, że badany związek chemiczny w dawce 0,005 g/kg budzi króliki i koty z narkozy uretanowej.

Fig. 1.


Respiration
Volume de l'éxremité
Volume de l'intestin
Pression sanguine
Chat 2150 g
Urethane 14 g/kg
NH_2
N
Temps 15"
Inj. i.v. 0,005 g/kg du

Budzenie myszek białych z narkozy uretanowej.

Białym myszom wstrzykiwano podskórnie 1,6 g/kg uretanu etylowego. Po wystąpieniu snu narkotycznego wstrzykiwano tym zwierzętom podskórnie kolejne, rosnące dawki beta-aminopirydyny.

Po dawce 0,004 g/kg zjawia sę u myszy bardzo słaba reakcja na bodźce bólowe. Dawka 0,005 g/kg po 10 minutach od chwili zastrzyku powoduje powrót odruchu spojówkowego i pobudzenie oddychania. Myszka reaguje na bodźce bólowe, wykonuje nieudolne ruchy przymusowe. Działanie dawek 0,01 g/kg i 0,02 g/kg występuje prawie natychmiast po zastrzyku. Myszki położone na grzbiet wracają do pozycji normalnej, wykonują ruchy dowolne (słabe i niezborne), zjawiają się u nich lekkie drgawki. Okres przebudzenia trwa 10 minut, po czym myszki popadają powtórnie w narkozę.

Najmniejszą dawką wywołującą u myszy objawy budzenia z narkozy jest dawka 0,005 g/kg.

DZIAŁANIE NA KRĄŻENIE.

Wpływ na ciśnienie krwi w krążeniu dużym i małym.

Do doświadczeń używano kotów i królików narkotyzowanych uretanem (1,4 g/kg) oraz kotów dekapitowanych.

Ciśnienie krwi w tętnicy szyjnej wspólnej rejestrowano manometrem rtęciowym, ciśnienie krwi w tętnicy płucnej manometrem wodnym.

Podanie dożylne dawki 0,001 g/kg wywoływało u tych zwierząt małe spadki ciśnienia tętniczego.

Dawka 0,002 g/kg wywoływała początkowo znaczny (20—40 mm Hg) spadek ciśnienia krwi u kotów i królików, po którym następowała zwyżka tegoż ciśnienia, (10—15 mm Hg) utrzymująca się kilka do kilkunastu minut. Podobnie działa dawka 0,005 g/kg, obniża jednak silniej ciśnienie krwi (spadki wynoszą około 40 mm Hg) po czym silniej i bardziej długotrwale zwiększa to ciśnienie (zwyżki dochodzą do 40 mm Hg). (Fig. 1).

Dawki większe od wymienionych powodują zawsze spadki ciśnienia tętniczego. Działanie obniżające ciśnienie krwi rośnie w miarę zwiększania dawek tak, że po podaniu dawki 0,01 g/kg ciśnienie krwi spada o 70 mm Hg.

U kota dekapitowanego dawki 0,005 g/kg i 0,01 g/kg powodują w pierwszej fazie działania nieznaczny spadek ciśnienia krwi, na-

stępcza zaś faza zwyżki ciśnienia jest silniejsza (np. po dawce 0,005 g/kg zwyżka ciśnienia wynosi 50 mm Hg) i bardziej długotrwała.

Krzywa ciśnienia w tętnicy płucnej kota po podaniu dawek 0,002 g/kg i 0,005 g/kg beta-aminopirydyny przebiega na ogół równolegle z krzywą ciśnienia w a. carotis.

Wpływ na objętość jelit i kończyn.

Badania onkometryczne przeprowadzono na kotach narkotyzowanych uretanem (1,4 g/kg). Objętość jelit rejestrowano onkometrem Brodie'go, objętość kończyny przedniej pletyzmografem wodnym.

Beta-aminopirydyna w dawce 0,0025 g/kg wstrzykniętej dożylnie, powoduje początkowo nieznaczne zmniejszenie objętości jelit, potem zwiększenie ich objętości, w okresie krótkotrwałego spadku ciśnienia krwi. Dawka ta wywoływała nieznaczne zmniejszenie objętości kończyny.

Po podaniu dawki 0,005 g/kg równolegle ze znacznym spadkiem ciśnienia krwi, obserwujemy zmniejszenie się objętości jelit i małe zwiększenie objętości kończyny. W okresie następowej zwyżki ciśnienia krwi, krzywa objętości kończyny silnie obniża się, a objętość jelit miernie wzrasta. Dawka 0,01 g/kg wywołuje jakościowo takie same działanie, ilościowo jednak znacznie silniejsze. (Fig. 1).

Perfuzja naczyń krwionośnych żaby.

Badania perfuzyjne wykonano na żabach metodą Trendelenburga. Przez naczynia krwionośne żaby przepuszczano roztwory badanego ciała w płynie Ringera, w stężeniach 1:100,000, 1:10,000 i 1:1,000 i liczono ilość wypływających z żyły brzusznej kropel.

Stężenie 1:100,000 nie wywiera wyraźnego działania na naczynia krwionośne żaby. Stężenie 1:10,000 zwiększa ilość wypływających kropel o 20% w porównaniu z ilością kropel wypływających z żyły brzusznej przy przemywaniu naczyń krwionośnych żaby samym płynem Ringera. Stężenie wreszcie 1:1,000 zmniejsza wypływ z naczyń krwionośnych żaby o 27%.

Działanie na serce.

Wpływ beta-aminopirydyny na serce badano na wyosobnionym sercu żaby i na sercu kota „in situ“.

Działanie na wyosobnione serce żaby.

Doświadczenie to przeprowadzono na wyosobnionym sercu żaby metodą Strauba.

Stężenie 1:1,000,000 nie wywiera żadnego działania na akcję wyosobnionego serca żaby .Stężenie od 1:500,000 do 1:10,000 powodują przyspieszenie pulsacji sercowych, nieznaczne zmniejszenie wysokości systoli, przy równoczesnym nieznacznym zwiększeniu wysokości rozkurczu. Stężenia od 1:5,000 aż do 1:100 sprowadzają coraz silniejsze zmniejszenie rozkurczu, przy niezmienionej wysokości skurczu. Stężenie 1:100 nie zatrzymuje akcji serca, powoduje tylko, obok już wspomnianego zmniejszenia amplitudy wychyleń rozkurczowych, zwolnienie pulsacji sercowych.

Działanie na serce kota „in situ“.

Badania nad działaniem beta-aminopirydyny na serce kota „in situ“ wykonano zapomocą kardiometru Hendersona na kotach w narkozie uretanowej. Równocześnie rejestrowano ciśnienie krwi.

Dawka 0,001 g/kg badanego ciała podana dożylnie przyśpiesza nieco akcję serca. Na objętość serca nie wywiera wpływu.

Dawka 0,005 g/kg przy spadku ciśnienia krwi wywołuje arytmię, przyśpieszenie akcji serca i zwiększenie objętości serca. Po dawce 0,01 g/kg zjawia się bardzo silna niemiarowość, równocześnie krzywa ciśnienia krwi wykazuje gwałtowne spadki i zwyżki ciśnienia krwi. Objętość serca okresowo wzrasta i zmniejsza się.

DZIAŁANIE NA NARZĄDY ZBUDOWANE Z MIĘŚNI GŁADKICH.

Wpływ badanego ciała na mięśnie gładkie „in situ“ badano na królikach narkotyzowanych chloralozą (0,1 g/kg) i na kotach dekapitowanych.

Wpływ na wyosobnione narządy zbudowane z mięśni gładkich obserwowano na wyosobnionych jelitach królika i wyosobnionej macicy szczura.

Wpływ na jelito cienkie i grube królika „in situ“.

Ruchy jelita cienkiego i grubego królika w narkozie chloralozą (0,1 g/kg) rejestrowano metodą manometryczną. Dawka 0,002 g/kg w zastrzyku dożylnym wzmaga napięcie toniczne jelita cienkiego

i grubego, oraz zwiększa amplitudę ich skurczów perystaltycznych. Na częstość tych skurczów dawka wymieniona nie wywiera wpływu.

U królików atropinizowanych (Atrop. sulf. 4 mg/kg) następuje prawie całkowite zniesienie tego działania pobudzającego beta-aminopirydyny.

Działanie na pęcherz moczowy i na oskrzela.

Ruchy pęcherza moczowego i objętość oskrzeli rejestrowano u kota w narkozie chloralozowej (0,1 g/kg) metodą Jacksona.

Beta-aminopirydyna w dawce 0,001 g/kg zwiększa i przyśpiesza krótkotrwale ruchy pęcherza moczowego. Działanie dawki 0,005 g/kg jest takie same, ale nieco silniejsze i bardziej długotrwałe. Jeszcze silniej działa dawka 0,01 g/kg.

Na napięcie toniczne mięśni pęcherza ciało badane nie wywiera wpływu.

Po podaniu dawek 0,001 g/kg, 0,005 g/kg i 0,01 g/kg następuje rozszerzenie oskrzeli. Po dawce mniejszej, 0,001 g/kg, działanie to jest słabe i przejściowe, dawki 0,005 g/kg i 0,01 g/kg rozszerzają oskrzela silniej i bardziej długotrwale.

Wpływ na wyosobnione jelito cienkie królika.

Stężenia beta-aminopirydyny od 1:1,000,000 do 1:5,000 zwiększają skurcze perystaltyczne jelita, przy równoczesnej zwyżce napięcia jego mięśni gładkich. Przy stężeniach 1:5,000 i 1:2,500 wychylenia skurczowe stopniowo zmniejszają się, wreszcie stężenie 1:1,000 sprowadza zahamowanie ruchów perystaltycznych jelita. Począwszy od stężenia 1:5,000 obserwujemy też stopniowe obniżanie się napięcia tonicznego jelita.

Arekolina w stężeniu 1:800,000 podana w okresie zahamowania ruchów jelita, nie wywiera żadnego wpływu. $BaCl_2$ w stężeniu 1:100,000 słabo podnosi napięcie toniczne jelita.

Działanie na wyosobnioną macicę szczura.

Stężenie 1:1,000,000 i stężenia większe zmniejszają wysokość skurczów macicy. Stężenie 1:2,500 prawie całkowicie hamuje spontaniczne skurcze macicy. Na napięcie toniczne wywiera badane ciało słabe działanie. Stopniowo i nieznacznie obniża ono tonus macicy.

Arekolina w stężeniu 1:400,000 wywiera bardzo słabe działanie na macicę, nie sprowadza bowiem wcale podniesienia napięcia tonicznego, powoduje tylko zjawienie się bardzo niewielkich wychyleń skurczowych.

Działanie na wydzielanie moczu i żółci.

Wpływ na wydzielanie moczu i żółci badano na królikach narkotyzowanych uretanem. Krople wypływającego moczu z kaniuli wprowadzonej do pęcherza moczowego (po podwiązaniu cewki moczowej) rejestrowano przy pomocy zwykłego urządzenia elektromagnetycznego. Wypływ żółci zapisywano metodą Supniewskiego. Roztwory beta-aminopirydyny podawano królikom do żyły szyjnej.

Dawka 0,001 g/kg bardzo słabo zwalnia wydzielanie moczu z kaniuli pęcherzowej. Dawka 0,002 g/kg nieco silniej zwalnia wypływ moczu. Po podaniu 0,005 g/kg następuje nagłe opróżnienie się pęcherza moczowego, objawiające się szybkim wypływem kilkunastu kropel moczu, po czym występuje krótkotrwałe zupełne zahamowanie wydzielania. Po 3 minutach powraca normalne wydzielanie moczu.

Wstrzyknięcie dawki 0,002 g/kg nie wywiera wyraźnego wpływu na wydzielanie żółci, natomiast dawka 0,005 g/kg wyraźnie zwalnia wydzielanie żółci.

Działanie na źrenicę oka kota.

Roztwór 1:1,000 badanego ciała wkroplony do worka spojówkowego kota pozostaje bez działania na źrenicę oka. Roztwór 1:100 po kilku minutach słabo rozszerza źrenicę na okres około 2 godzin.

Cukier we krwi królika i ciepłota ciała.

Cukier we krwi królika określano metodą Hagedorn - Jensena. Równocześnie mierzono także ciepłotę ciała zwierząt. Beta-aminopirydyna podawana była podskórnie w ilościach 0,01 g/kg i 0,02 g/kg.

Królik 3,650 g. Norma 0,119% cukru we krwi. Temp. 38,5 st.
Inj. s. c. 0,01 g/kg beta-aminopirydyny.

Po	1/4	godz.	0,144 %	cukru	we	krwi.	Temp.	38,8	st.
„	1/2	„	0,152 %	„	„	„	„	38,5	„
„	1	„	0,128 %	„	„	„	„	38,5	„
„	2	„	0,130 %	„	„	„	„	38,5	„
„	3	„	0,126 %	„	„	„	„	39,0	„

Królik 2,100 g. Norma 0,142% cukru we krwi. Temp. 38,5 st.
Inj. s. c. 0,02 g/kg beta-aminopirydyny.

Po ½	godz.	0,218 %	cukru we krwi. Temp.	38,5 st.
„ 1	„	0,218 %	„ „ „ „	38,5 „
„ 2	„	0,184 %	„ „ „ „	38,7 „
„ 3	„	0,163 %	„ „ „ „	39,0 „
„ 6	„	0,116 %	„ „ „ „	39,9 „
„ 9	„	0,144 %	„ „ „ „	39 2 „
„ 24	„	0,149 %	„ „ „ „	38,3 „

Badany związek chemiczny sprowadza więc u królików dość znaczną i długotrwałą hiperglikemię oraz nieznaczne podniesienie ciepłoty ciała.

ALFA-AMINOPIRYDYNA.

Toksyczność dla myszek białych.

Białym myszkom wstrzykiwano podskórnie 0,1% roztwór wodny alfa-aminopirydyny. Dawki badanego ciała mniejsze od 0,05 g/kg poza pobudzeniem oddechu nie wywierają wyraźnego działania toksycznego.

Dawka 0,06 g/kg powoduje u myszek pobudzenie ruchowe przy objawach pewnej niezborności ruchowej, przyspieszenie oddechu, wreszcie drgawki toniczno-kloniczne. Po dwu godzinach myszki te powracają do stanu normalnego. Dawka 0,07 g/kg jest dawką śmiertelną badanego związku. Po tej dawce u myszek zaobserwowano obok powyżej opisanych objawów asfiksję, sinicę, zjawianie się gwałtownych drgawek. Myszy giną w przeciągu pół godziny.

Dawki większe 1,0 g/kg i 1,5 g/kg powodują szybkie występowanie opisanych wyżej objawów intoksykacji i śmierć zwierząt już po kilku minutach od chwili zastrzyku.

Dawka śmiertelna alfa-aminopirydyny dla białych myszy wynosi 0,07 g/kg.

Toksyczność dla żab.

Żabom wodnym podawano 1%-owy wodny roztwór alfa-aminopirydyny w zastrzykach do worka limfatycznego grzbietowego.

Dawki mniejsze od 0,009 g/kg nie wywierają wyraźnego działania toksycznego na te zwierzęta. Dawka 0,009 g/kg podana żabie, powoduje zjawianie się u niej drgawek klonicznych. Drgawki te utrzymują się przez dwie godziny, po czym ustępują zupełnie, żaba pozostaje przy życiu i zachowuje się normalnie.

Po podaniu dawki 0,01 g/kg w przeciągu kilku minut od chwili zastrzyku, zajwiają się silne drgawki mieszane, toniczno - kloniczne. Błony pławne są napięte, głowa wygięta ku tyłowi. W okresie drgawek żaba wydaje charakterystyczny krzyk (jak przy pikrotoksynie). W przeciągu krótkiego czasu następuje porażenie ośrodka oddechowego. Po dwu godzinach zjawia się porażenie ruchowe. Żaba leży nieruchomo, na bodźce czuciowe reaguje słabymi skurczami tężcowymi. Akcja serca utrzymuje się jeszcze przez 2 dni, po czym zwierzę ginie.

Dawka 0,1 g/kg i dawki większe wywołują śmierć żab w przeciągu kilkunastu godzin, wśród opisanych wyżej objawów. Dawka śmiertelna alfa-aminopirydyny dla żab wynosi 0,01 g/kg.

Badany związek chemiczny jest więc dla żab bardziej toksyczny niż dla myszy (analogicznie z działaniem pirydyny). Dawka śmiertelna dla żaby jest 7 razy mniejsza od dawki toksycznej myszy.

Działanie na oddychanie.

Doświadczenia te, wykonane na kotach i królikach narkotyzowanych uretanem, u których rejestrowano ruchy oddechowe bębenkiem Marey'a, połączonym z kaniulą tchawiczą, wykazały, że badany związek działa pobudzająco na oddychanie tych zwierząt.

Już dawka 0,0005 g/kg podana dożylnie wywołuje nieznaczne przyśpieszenie i pogłębienie oddychania zarówno u kotów, jak i u królików. Działanie to jest jednak stosunkowo krótkotrwałe. Dawki większe: 0,0025 g/kg i 0,005 g/kg sprowadzają znacznie silniejsze i długotrwałe pobudzenie oddychania. Badany związek chemiczny wywiera pobudzające działanie nie tylko na ośrodek oddechowy, ale i na inne ośrodki centralnego systemu nerwowego, albowiem dawka 0,005 g/kg budziła zawsze zwierzęta ze snu narkotycznego .

Budzenie myszek białych z narkozy uretanowej.

Podczas wykonywanych doświadczeń okazało się, że badane ciało w większych dawkach, wskutek działania pobudzającego na centralny system nerwowy, budzi zwierzęta ze snu narkotycznego. Dla dokładniejszego zaobserwowania tego działania, zbadano je na myszkach, u których wywołano narkozę podskórnym wstrzyknięciem uretanu etylowego w dawce 1,6 g/kg. Określano u zwierząt tych najmniejszą dawkę alfa-aminopirydyny, która wstrzyknięta podskórnie budzi myszkę z narkozy.

Dawka 0,005 g/kg nie wywiera na myszkę żadnego działania. Dawka 0,01 g/kg wywołuje u zwierzęcia powrót odruchów bólowych i odruchu spojówkowego.

Dawka 0,015 g/kg powoduje przebudzenie się zwierzęcia na krótki przeciąg czasu. Ruchów dowolnych brak, przymusowe bardzo słabe i nieudolne. Wreszcie po podaniu dawki 0,03 g/kg występuje całkowite obudzenie, mysz wykonuje ruchy przymusowe i dowolne. Okres przebudzenia trwa 15 minut, po czym mysz popada ponownie w narkozę.

Ilość 0,015 g/kg badanego ciała jest najmniejszą dawką, powodującą u myszy zjawianie się pierwszych, wyraźnych objawów budzenia z narkozy.

Działanie na ciśnienie krwi w krążeniu dużym i małym.

Ciśnienie krwi u kotów i królików narkotyzowanych uretanem, oraz u kotów dekapitowanych rejestrowano w tętnicy szyjnej wspólnej manometrem rtęciowym, ciśnienie w tętnicy płucnej manometrem wodnym.

Dawki 0,0005 g/kg, 0,001 i 0,002 g/kg powodują mierne (około 30 mm Hg wynoszące) ale długotrwałe zwyżki ciśnienia tętniczego.

Krzywa ciśnienia w tętnicy szyjnej po podaniu zwierzętom dawki 0,005 g/kg zmienia nieco wygląd. Początkowo obserwujemy krótkotrwały spadek ciśnienia krwi, później długotrwałe, niezbyt silne podniesienie ciśnienie krwi (dochodzące do 30 mm Hg).

Dawki większe od 0,005 g/kg obniżają długotrwale ciśnienie krwi. U kota dekapitowanego dawka 0,005 g/kg powoduje zwyżkę ciśnienia krwi o 60 mm Hg. niepoprzedzoną okresem spadku ciśnienia.

Po wstrzyknięciu dawki 0,005 g/kg w okresie zwyżki ciśnienia w tętnicy szyjnej występuje nieznaczne 10 mm Hg. wynoszące obniżenie ciśnienia krwi w tętnicy płucnej. Po dawce 0,01 g/kg krzywa ciśnienia w tętnicy płucnej przebiega równolegle do krzywej ciśnienia w tętnicy szyjnej, mianowicie równocześnie ze spadkiem ciśnienia w a. carotis, występuje spadek ciśnienia w a. pulmonalis. Obydwie krzywe wracają równocześnie do poziomu wyjściowego.

Wpływ na objętość jelit i kończyn.

Badania onkometryczne wykonane na kotach narkotyzowanych uretanem (1,4 g/kg) wykazały, że dożylne podanie 0,0005 g/kg i 0,002 g/kg alfa-aminopirydyny powoduje często spadek a potem

zwiększenie objętości pętli jelita cienkiego, zamkniętej w onkometrze Brodie'go. Na objętość kończyny, rejestrowaną pletyzmografem wodnym, dawki te nie wywierają większego działania.

Perfuzja naczyń krwionośnych żaby.

Perfuzję naczyń krwionośnych żaby wykonano metodą Trendelenburga. Przez naczynia krwionośne żaby przepuszczano roztwory ciała badanego w płynie Ringera w stężeniach 1:100,000, 1:10,000 i 1:1,000. Przy przepuszczaniu przez naczynia krwionośne żaby płynu Ringera, zawierającego alfa-aminopirydynę w stężeniu 1:100,000, ilość wypływających kropel z żyły brzusznej zwiększa się o 31%, w porównaniu z ilością płynu, wypływającego z tej żyły przy przepuszczaniu samego płynu Ringera. Stężenie 1:10,000 natomiast zmniejsza ilość wypływającego z naczyń krwionośnych płynu, przy czym to zmniejszenie ilości kropel dochodzi do 21% w porównaniu z wypływem przy przemywaniu naczyń samym płynem Ringera. Wreszcie stężenie 1:1,000 powoduje ponowne zwiększenie wypływu o 13%.

Wyosobnione serce żaby.

Badania nad działaniem alfa-aminopirydyny na wyosobnione serce żaby wykonano według metody Strauba. Badane ciało wywiera słabe działanie na wyosobnione serce żaby. Stężenie 1:1,000,000 nie wpływa wcale na akcję serca. Przy stężeniu 1:500,000 alfa-aminopirydyny w płynie Ringera występuje bardzo nieznaczne obniżenie wysokości skurczów. Wszystkie większe stężenia a więc od 1:100,000 do 1:100 powodują postępujące, coraz silniejsze zmniejszanie się zarówno wychyleń skurczowych, jak i rozkurczowych serca, ale nawet stężenie 1:100 nie zatrzymuje akcji serca, sprowadzając tylko gwałtowny przykurcz mięśnia sercowego. Na częstość skurczów sercowych wpływa stężenie 1:10,000 i stężenie większe, powodując przyspieszenie pulsacji sercowych, wówczas, gdy roztwór 1:50 nieco zwalnia skurcze sercowe.

Kardiometria serca kota.

Doświadczenia kardiometryczne przeprowadzono na kotach narkotyzowanych uretanem (1,4 g/kg), posługując się kardiometrem Hendersona.

Dawka 0,001 g/kg alfa-aminopirydyny podana do żyły udowej powoduje długotrwałe przyspieszenie akcji serca (ze 140 uderzeń na minutę na 160) przy równoczesnej zwyżce ciśnienia krwi, nie wywiera

żadnego wpływu na objętość serca. Po podaniu dawki 0,002 g/kg obok przyspieszenia czynności serca i podniesienia ciśnienia krwi, występuje nieznaczne zwiększenie objętości serca, oraz zmniejszenie wysokości wychyleń skurczowych i rozkurczowych.

Dawka 0,005 g/kg wywołuje już wyraźną depresję serca, występującą szczególnie silnie bezpośrednio po zastrzyku. Obserwujemy wtedy zwolnienie akcji serca, zmniejszenie amplitudy ruchów skurczowych i wzrost objętości serca. Ciśnienie krwi po okresie krótkiego spadku i krótkotrwałej zwyżki wraca do normy. Jeszcze silniejsze działanie depresyjne wywiera dawka 0,01 g/kg, która silnie zwiększa objętość serca, zmniejsza o 50% częstość akcji serca i sprowadza długotrwałą niemiarowość. W tym okresie ciśnienie krwi spada znacznie.

DZIAŁANIE NA NARZĄDY, ZBUDOWANE Z MIĘŚNI GŁADKICH.

Wpływ na jelito cienkie i grube królika „in situ“.

Doświadczenie to wykonano metodą manometryczną na królikach narkotyzowanych chloralozą (0,1 g/kg).

Dawka 0,002 g/kg badanego ciała podana w zastrzyku do żyły szyjnej wywołuje zwiększenie i przyspieszenie ruchów perystaltycznych jelita cienkiego i grubego oraz wzrost napięcia mięśni gładkich jelita grubego, nie wywierając wpływu na napięcie toniczne jelita cienkiego.

Na jelita królików atropinizowanych (Atrop. sulf. 4 mg/kg) te same dawki badanego związku chemicznego wywierają już tylko bardzo słabe działanie pobudzające. Atropina nie znosi jednak w zupełności pobudzenia ruchów jelit i zwyżki napięcia tonicznego wywołanego działaniem alfa-aminopirydyny.

Działanie na pęcherz moczowy i na oskrzela kota „in situ“.

Ruchy pęcherza moczowego i objętość oskrzeli rejestrowano metodą Jakcsona. Doświadczenia przeprowadzano na kotach dekapitowanych.

Zastrzyk dożylny dawki 0,002 g/kg nie wywiera wyraźnego wpływu na ruchy pęcherza. Natomiast dawka 0,005 g/kg pobudza skurcze pęcherza, zwiekszając wysokość i częstość jego skurczów. Działanie to jest krótkotrwałe.

Dawka 0,001 g/kg nieznacznie i przejściowo rozszerza oskrzela kota. W silniejszym stopniu działanie rozszerzające na oskrzela wy-

wiera dawka 0,005 g/kg. Rozszerzenie oskrzeli wywołane podaniem wymienionej dawki utrzymuje się przez 2 minuty.

Działanie na wyosobnioną macicę szczura.

Stężenia od 1:1,000,000 do 1:2,500 powodują stopniowe zmniejszanie się wychyleń skurczowych macicy szczura i stopniowe nieznaczne obniżenie się napięcia tonicznego.

Stężenie 1:2,500 hamuje skurcze perystaltyczne macicy. Arekolina w stężeniu 1:400,000 wywiera na tę macicę bardzo słabe działanie, powodując powrót ruchów perystaltycznych o bardzo małej amplitudzie.

Wpływ na wyosobnione jelito cienkie królika.

Stężenie 1:1,000,000 wywołuje nieznaczny wzrost napięcia tonicznego mięśni gładkich wyosobnionego jelita ciekiego królika i zmniejszenie amplitudy skurczów perystaltycznych. Działanie takie wywierają także i stężenia większe aż do 1:100,000, przy czym to ostatnie stężenie powoduje zwiększenie się napięcia mięśniowego i zmniejszenie wychyleń skurczowych.

Jeszcze silniej działa stężenie 1:50,000, które doprowadza wkońcu do przykurczu tonicznego i do prawie całkowitego zniesienia ruchów perystaltycznych. Na częstość ruchów perystaltycznych wyosobnionego jelita cienkiego badane ciało nie wywiera wpływu. (Fig. 2).

Atropina w stężeniu 1:800,000 wydatnie obniża tonus jelita, nie powoduje jednak jego całkowitego rozkurczu.

Działanie na wydzielanie moczu i żółci.

Doświadczenie przeprowadzono na królikach narkotyzowanych uretanem (1,4 g/kg).

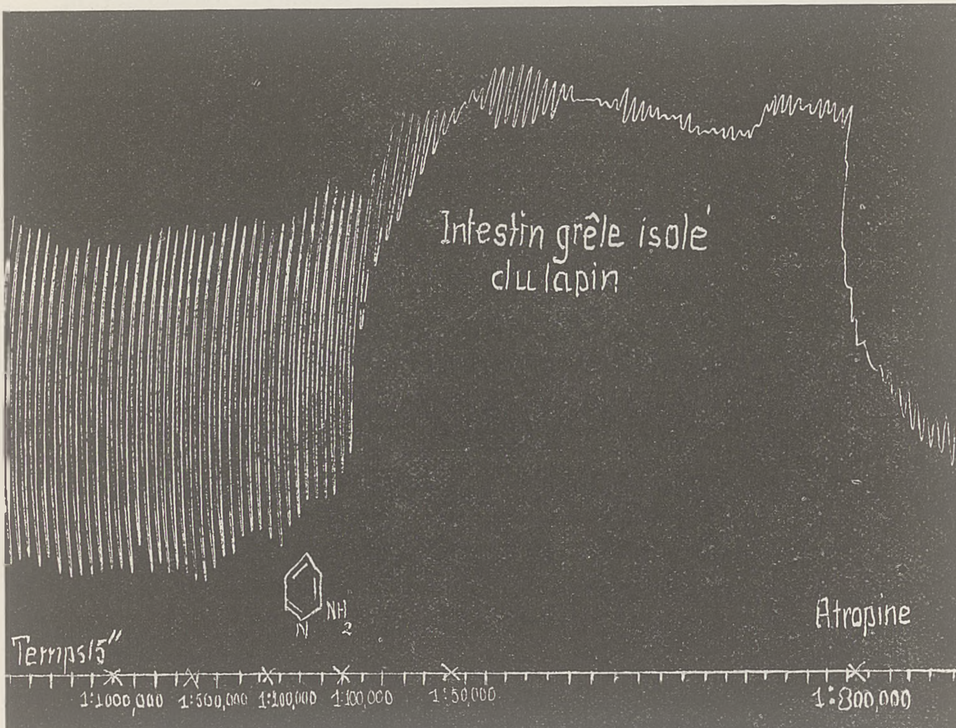
Krople wypływającego moczu z kaniuli wprowadzonej do pęcherza (po podwiązaniu cewki moczowej) rejestrowano przy pomocy zwykłego urządzenia elektromagnetycznego. Wypływ żółci rejestrowano metodą Supniewskiego.

Dawka 0,002 g/kg wywołuje szybkie wydzielenie kilkunastu kropel moczu spowodowane prawdopodobnie skurczem pęcherza moczowego, później słabo zmniejsza wydzielanie moczu.

Dawka 0,005 g/kg hamuje przez okres 3 minut zupełnie wyraźnie, a potem zwalnia wydzielanie moczu.

Dawki 0,002 i 0,005 g/kg preparatu nieznacznie tylko zwalniają wydzielanie żółci.

Fig. 2.



Działanie na źrenicę oka kota.

Kotu wkroplono dospojówkowo roztwór 1:1,000 alfa-aminopirydyny. Stężenie to nie wywiera żadnego działania na oko kota. Stężenie 1:100 powoduje słabe zwężenie źrenicy kota, pojawiające się w 10 minut po wkropleniu i utrzymujące się przez 2 godziny.

Cukier we krwi królika i ciepłota ciała królika.

Oznaczanie cukru we krwi królika przeprowdazono metodą Hagedorn-Jensen'a. Równocześnie badano też ciepłotę ciała zwierząt.

Alfa-aminopirydynę podawano królikom w zastrzykach podskórnych w dawkach 0,01 g/kg i 0,035 g/kg.

Działanie alfa-aminopirydyny na zawartość cukru we krwi wykazują następujące tabele :

Królik 2,500 g. Norma 0,125% cukru we krwi. Temp. 38,6 st.
Inj. s. c. 10 mg/kg alfa-aminopirydyny.

Po 1/4	godz.	0,130%	cukru	we	krwi.	Temp.	39,9 st.
„ 1/2	„	0,135%	„	„	„	„	38,7 „
„ 1	„	0,137%	„	„	„	„	38,8 „
„ 2	„	0,130%	„	„	„	„	38,6 „
„ 3	„	0,128%	„	„	„	„	39,2 „

Królik 2,050 g. Norma 0,134% cukru we krwi. Temp. 38,6 st.
Inj. s. c. 35 mg/kg alfa-aminopirydyny.

Po 1/4	godz.	0,200%	cukru	we	krwi.	Temp.	39,9 st.
„ 1/2	„	0,211%	„	„	„	„	40,2 „
„ 1	„	0,167%	„	„	„	„	39,9 „
„ 2	„	0,120%	„	„	„	„	38,6 „
„ 3	„	0,129%	„	„	„	„	38,7 „
„ 6	„	0,147%	„	„	„	„	39,1 „
„ 9	„	0,129%	„	„	„	„	39,4 „
„ 24	„	0,158%	„	„	„	„	38,5 „

Po podaniu dawki 0,01 g/kg poziom glukowy we krwi królika praktycznie nie zmienia się wcale. Dawka ta nie wywiera też praktycznie żadnego wpływu na ciepłotę ciała. Natomiast dawka 0,035 g/kg sprowadza bardzo znaczne przecukrzenie krwi, zjawiające się już w 15 minut po zastrzyku. Niskie wartości glukozy, które wykazuje tabela, odpowiadają okresom drgawek, które co pewien czas u zwierzęcia występowały. Równocześnie z hiperglikemią występuje też podwyższenie temperatury ciała.

WNIOSKI.

Badania nasze wykazały, że beta-aminopirydyna w odróżnieniu od amidu kwasu nikotynowego, jest ciałem toksycznym, obdarzonym silnymi własnościami farmakodynamicznymi.

Pobudza ona silnie ośrodkowy układ nerwowy. Podana podskórnie już w dawce 0,01 g/kg wywołuje drgawki kloniczne u żaby i w dawce 0,03 g/kg, drgawki kloniczne u myszy. Podana dożylnie już w dawce 0,02 silnie pobudza ośrodek oddechowy kota, zwiększając i przyspieszając oddychanie.

Dawka 0,04 g/kg podana podskórnie poraża ośrodek oddechowy myszy, a dawka 0,05 g/kg zabija żabę.

Już dawka 0,005 g/kg budzi z narkozy uretanowej myszy i koty. Ciało to powoduje spadki ciśnienia krwi i następcze zwyżki po podaniu go dożylnym. Zniszczenie ośrodka naczynioruchowego (dekapitacja) zmniejsza fazę spadku tegoż ciśnienia. Na ciśnienie krwi w tętnicy płucnej działa podobnie, jak na ciśnienie w tętnicy szyjnej. Powoduje ono dość mało charakterystyczne zmiany objętości jelit i kończyn, początkowo wywołując spadki, potem wzrosty objętości tych narządów. Również działanie na przemywane naczynia krwionośne żaby jest mało charakterystyczne. Małe stężenia tego ciała rozszerzają, a duże kurczą te naczynia.

Ciało to jest mało trujące dla wyosobnionego serca żaby, bowiem nawet 1⁰/₀-owy roztwór tego ciała nie hamuje jego ruchów. Mniejsze stężenia przyspieszają akcję serca, obniżają systole a zwiększają diastole. Również beta-aminopirydyna podana dożylnie działa miernie toksycznie na serce ssaka. Małe dawki przyśpieszają akcję serca, większe osłabiają serce i powodują arytmię.

Beta-aminopirydyna działa kurcząco na jelito cienkie i grube ssaka „in situ" i na jelito cienkie wyosobnione. Zwiększa ich skurcze perystaltyczne, często podnosi ich tonus. Podobnie działa na pęcherz „in situ". W średnich dawkach rozszerza oskrzela. Przeciwnie, na wyosobnioną macicę działa depresyjnie. Obniża jej skurcze a wreszcie w roztworze 1:2,500 hamuje ruchy tego narządu.

Mocny roztwór tego ciała rozszerza źrenicę kota.

Na wydzielanie moczu i żółci amina ta działa słabo hamująco. Wywołuje ona hiperglikemię i zwyżki ciepłoty ciała.

Toksyczność i wysoka aktywność farmakodynamiczna beta-aminopirydyny zdaje się przeczyć roli witaminowej tego ciała, witaminy bowiem rozpuszczane w wodzie (B_1, B_2, C itd.) są ciałami nietoksycznymi i mało na ogół aktywnymi farmakodynamicznie.

Alfa-aminopirydyna posiada podobne własności farmakologiczne, jak pochodna beta, jest jednak mniej aktywna biologicznie i mniej toksyczna.

Pobudza ona ośrodkowy układ nerwowy żab i myszek, powodując drgawki toniczne u myszy już w dawce 0,06 g/kg, u żab w dawce 0,009 g/kg. Dawki śmiertelne po podaniu podskórnym wynoszą 0,06 g/kg dla myszy i 0,1 g/kg dla żaby. Alfa-aminopirydyna jest więc dwukrotnie mniej toksyczną od związku beta. Ciało to działa trzykrotnie słabiej pobudzająco na oddychanie, a także dopiero w dawce trzy razy większej od dawki beta-aminopirydyny budzi myszki z nar-

kozy uretanowej. Podana dożylnie wywołuje głównie zwyżki ciśnienia krwi, dopiero po podaniu większych dawek, poprzedzone miernymi spadkami. Wywołuje ona spadki, a potem zwyżki objętości jelit, na objętość kończyn działa bardzo słabo. Na naczynia żaby działa podobnie, jak związek beta. Również słabo działa toksycznie na wyosobnione serce żaby. Powoduje przyspieszenie akcji tego narządu i zmniejszenie systoli. Dopiero większe dawki preparatu podane dożylnie deprymują akcję serca. Podobnie, jak beta-aminopirydyna, powoduje ona skurcz jelit cienkich i grubych, pęcherza moczowego „in situ" oraz wyosobnionego jelita cienkiego królika. Wywołuje depresję wyosobnionej macicy szczura i rozszerza oskrzela kota. W przeciwieństwie do beta-aminopirydyny zwęża źrenicę kota. Wreszcie słabo obniża wydzielanie moczu i żółci, oraz podana w dużych dawkach powoduje hiperglikemię i zwyżki ciepłoty ciała.

J. V. SUPNIEWSKI und M. GAJEWSKA.

ZUSAMMENFASSUNG.

Ueber die pharmakologischen Eigenschaften der Aminopiridine.

Unsere Untersuchungen über das Beta-Aminopiridin haben erwiesen dass dieser Körper, im Gegenteil zum Nikoteinsäureamid, starke pharmakodynamische Eigenschaften besitzt. Die untersuchte chemische Verbindung übt nämlich eine stark anregende Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Bei Fröschen in Dosen von 0,01 g/kg und bei Mäusen in Dosen von 0,03 g/kg ruft sie (bei subkutaner Darreichung) starke klonische Krämpfe hervor. Ebenso stark erregt sie auch in Dosen von 0,02 g/kg (intravenös injiziert) das Atmungszentrum der Katzen und Kaninchen. In Dosen von 0,04 g/kg führt sie eine Lähmung des Atmungszentrums der Mäuse herbei und in Dosen von 0,05 g/kg bewirkt sie auch den Tod der Frösche.

Dank dieser zentralerregenden Wirkung weckt sie in Dosen von 0,005 g/kg die Mäuse und Katzen aus der Urethannarkose.

Intravenös injiziert bewirkt das untersuchte Aminopiridin eine Blutdrucksenkung, der dann eine sekundäre starke Blutsteigerung folgt Diese anfangliche Blutdrucksenkungsperiode wird durch das Ausschalten des Vasomotorenzentrums sehr bedeutend erschwächt. Der Blutdruck in der Arteria pulmonalis wird im gleichen Sinne, wie der des grossen Kreislaufs beeinflusst.

Beta-Aminopiridin verkleinert zunächts und vergrössert nachher das Volumen des Dünndarms und das der Extremitäten. Eine ebensowenig charakteristische Wirkung übt es auch auf die Froschgefässe aus, welche durch kleinere Konzentration erweitert, durch grössere Konzentrationen daher verengt werden.

An isolierten Froschherzen bewirkt das untersuchte Präparat eine Beschleunigung der Herztätigkeit und eine Verkleinerung der systolischen Hübhoben, wobei gleichzeitig die Diastole des Herzens vergrössert wird. Selbst in einer Konzentration von 1:100 hemmt es die Herzaktivität nicht. Ebensowenig toxisch erwies sich das Beta-Aminopiridin auch dem Katzenherz „in situ" gegenüber. In kleineren Dosen intravenös injiziert bewirkt es eine Beschleunigung der Herzfrequenz, grössere Gaben rufen eine Depression und Arrhytmien des Katzenherzens „in situ" hervor.

Der untersuchte Körper verstärkt die Bewegungen und erhöht den Tonus des Dünn- und des Dickdarms, ferner auch der Harnblase der Säuger „in situ". Dieselbe Wirkung übt er auch auf den isolierten Dünndarm aus. Die Katzenbronchien „in situ" werden durch die mittleren Beta-Aminopiridindosen unbedeutend erweitert. Auf den isolierten Rattenuterus übt es eine depressive Wirkung aus.

Grosse Konzentrationen des untersuchten Körpers verursachen eine Erweiterung der Katzenpupille. Sie vermindern unbedeutend Harn- und Gallensekretion und rufen eine Hyperglykämie und Hyperthermie hervor.

Da die wasserlöslichen Vitamine (B_1, B_2 C u. s. w.) pharmakodynamisch sehr schwach aktive Körper sind, scheint die grosse Giftigkeit und die starke pharmakodynamische Wirksamkeit des Beta-Aminopiridins daran hinzuweisen, dass diesem Körper keine vitaminartige Rolle zukommt.

Was nun den weiteren Teil unserer Arbeit, das Alfa-Aminopiridin, anbetrift, so können wir schliessen, dass es quantativ der Beta-Verbindung ähnliche Eigenschaften besitzt, jedoch schwächer biologisch wirksam als jenes und etwas weniger giftig ist. Es wirkt bei Mäusen in Dosen von 0,06 g/kg und bei Froschen in Dosen von 0,009 g/kg krampferregend. Subkutane letale Dosen betragen 0,06 g/kg für Mäuse und 0,1 g/kg für Frösche. Dieser Körper ist also zweimal weniger toxisch, als die Beta-Verbindung. Seine schwache pharmakodynamische Wirksamkeit ist auch die Ursache, dass er auch schwächer auf das Respirationszentrum wirkt und erst in dreimal grösseren Dosen Katzen

und Mäuse aus der Urethannarkose weckt. Intravenös injiziert bewirkt das Alfa-Aminopiridin eine Blutdrucksteigerung, welcher ein mässiges, kurzdauerndes Herabsetzen des Blutdrucks vorangeht. Das Volumen des Dünndarms wird durch diesen Körper zuerst vergrössert und dann vermindert, das der Extremität wird zwar in demselben Sinne, aber sehr schwach beeinflusst. Seine Wirkung auf die Froschgefässe, ähnelt der der Beta-Verbindung. Auf das isolierte Froschherz wirkt es frequenzbeschleunigend und kontraktionsverkleinernd, ohne jedoch die Tiefe der Herzausdehnung zu vergrössern. Auf das Säugerherz „in situ" übt es eine depressive Wirkung aus, wobei diese Wirkung erst nach grösseren Dosen eintritt. Der Beta-Verbindung ähnlich verursacht es starke Kontraktionen des Dünn- und Dickdarms, ferner auch der Harnblase „in situ" und beeinflusst auch auf dieselbe Weise den isolierten Kaninchendünndarm. Es ruft eine Depression der isolierten Rattengebärmutter hervor, führt eine mässige Erweiterung der Katzenbronchien herbei, verengt aber, im Gegenteil zu Beta-Verbindung, die Pupille der Katze.

Die Harn und Gallenausscheidung werden durch das Alfa-Aminopiridin unbedeutend vermindert. Grosse Gaben dieser Verbindung bewirken eine mittelstarke Hyperglykemie und eine Hyperthermie.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Jagellonischen Universität, Kraków).

PIŚMIENNICTWO.

Birch, Harris, György: Bioch. Journ. 29, 2830, 1935.
Birch, Chick, Martin: Bioch. Journ. 31, 2065, 1937.
Camps: Arch. d. Pharm. 240, 345, 1902.
Chick, Macrae, Martin: Bioch. Journ. 32, 844, 1938.
Elvehyem, Koehn: Nature 134, 1097, 1934.
Elvehyem, Madden Strong, Wolley: Journ. Am. Chem. Soc. 59, 1767, 1937.
Elvehyem, Madden, Strong: Journ. Am. Med. Assoc. 109, 1203, 1937.
Elvehyem, Madden, Strong: Journ. Biol. Chem. 123, 137, 1938.
Euler, Albers, Schenk: Ztschr. phys. Chem 273, 189, 1933.
Fouts, Helmer, Lepkovsky, Jukes: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 37, 405, 1937.
Karrer, Keller: Helv. Chim. Act. 21, 1170, 1938.
Karrer, Warburg: Bioch. Ztschr. 285, 297, 1936.
Mattews: Journ. Am. med. Assoc. 111, 1178, 1938

Rufin, Smith: Journ. med. Scienc. 187, 512, 1934.
Smith, Rufin, Smith: Journ. Am. med. Assoc. 109, 2054, 1937.
Spies, Cooper, Clark, Blankenhorn: Journ. Am. med. Assoc. 110, 622, 1938.
Subarrow, Dann, Meilmann: Journ. Am. chem. Soc. 60, 1510, 1938.
Supniewski, Hano: Bull. Acad. Polon. Med. 1934, 85.
Warburg, Christian: Helv. Chim. Act. 19, E 79, 1936.
Warburg, Christian: Bioch. Ztschr. 266, 277, 1933.
Warburg, Christian: Bioch. Ztschr. 274, 112, 1934.
Warburg, Christian: Bioch. Ztschr. 275, 212, 464, 1934.
Warburg, Christian: Bioch. Ztschr. 282, 175, 1935.
Warburg, Christian: 285, 156, 1936.

ACTA VITAMINOLOGIAE. Vol. II. Fasc. 5. 1939.

A. PRZEŻDZIECKA.

RÔLE DE LA VITAMINE A DANS LA REPRODUCTION DES FEMELLES.

(Institut de Physiologie et d'Alimentation de l'Université de Wilno).

Introduction.

Le rôle de la vitamine A comme facteur alimentaire nécessaire pour les fonctions normales de reproduction n'a pas encore été suffisamment étudié. Les expériences *d'Evans, Verżar, Schermann,, Mason, Mc Collum, Sure* et d'autres mettaient toutefois en évidence que le manque du facteur A dans le régime arrêtait non seulement la croissance mais aussi les fonctions des organes génitaux.

Le contenu des organes génitaux en V. A est encore peu connu. Mais comme par ailleurs la reproduction n'est qu'une forme de la croissance, dont la V. A est un des régulateurs, il était à supposer que cette vitamine contribue au développement de l'oeuf fécondé et qu'également des réserves de ce facteur doivent se trouver dans les organes produisant les oeufs et les spermatozoïdes. *Gaehtgens* signale, que les glandes génitales contiennent de grandes quantités de V. A et possédent la propriété de l'emmagasiner. D'autre part *Euler* et *Klussmann* ne trouvèrent pas de V. A dans les ovaires des vaches (il s'y trouvait du β-carotène). *Kalbaum* ne découvrit point de V. A dans le corps jaune. Les résultats obtenus par *Karrer* et *Willstätter* indiquent que les corps jaunes des femelles saines et normalement nourries contiennent des provitamines A, tandis que les corps jaunes des femelles soumises à un régime duquel la V. A fut exclue, ne contenaient pas cette vitamine.

Korenchevsky et *Carr* établirent l'influence négative de la déficience du régime en V. A sur la fonction des organes génitaux des mâles (rats). Selon *Eckstein* l'absence de la V. A dans le régime des mâles provoque des troubles de la spermatogénèse et la dégénérescence des testicules. *Mitzkiewitsch* a constaté (dans ces conditions)

l'atrophie des vésicules séminales. *Parkes* et *Drummond* chez des rats, dans les cas de stérilité provoquée par l'avitaminose A, employèrent la V. A thérapeutiquement; les animaux continuaient à rester stériles, mais les recherches histologiques n'ont pas établi dans les glands génitales des altérations qui pourraient expliquer les troubles de leur fonctionnement.

Selon *Evans* et *Bishop* l'avitaminose A provoque chez les femelles des rongeurs un retard du mûrissement des follicules. *Suzuki* étudia l'action de grandes doses de V. A sur la fécondité des souris. La déficience en V. A trouble dans un temps relativement plus court et à un plus haut degrès le fonctionnement normal des organes sexuels chez les mâles que chez les femelles. La différence de l'action des déficiences en V. A sur les organes sexuels des mâles et des femelles peut être expliquée par la prédisposition du sexe à emmagasiner les vitamines dans l'organisme *(Ender)*.

Selon *Karrer* et *Willstätter* la cause de troubles dans le fonctionnement des organes sexuels des femelles peut être la disparition de la V. A du corps jaune.

Sure, Evans et *Mason* établirent que le manque de V. A peut avoir une influence négative sur la progéniture. Selon *Poulsson* le développement de l'embryon dépend de la quantité de V. A fournie à l'organisme maternel. Chez les cochons on a observé que, si le régime que subissaient les mères ne contenait point de V. A, cela provoquait la résorption du foetus, soit la mise bas de morts-nès. *Hoet* ayant fait des expériences sur des pigeons soumis à un régime déficient en V. A observa qu'il advenait des troubles dans le développement des embryons.

Il existe aussi une opinion, que les déficiences vitaminiques provoquent une influence sur le potentiel vital de l'embryon. *Korenchevsky* déclare que, dans les cas où des femelles de rats, soumises à un régime alimentaire de pleine valeur, étaient fécondées par des mâles, qui subissaient un régime déficient en V. A, le développement de l'embryon fut normal, mais les animaux nouveaux-nés démontraient une faible résistance.

Selon *Vogt* l'essentiel de nos connaissances sur l'influence exercée par les vitamines sur la reproduction de l'homme se limite: aux troubles constatés dans le développement de l'embryon, en cas de déficience vitaminique. (en V. A et V. C) dans le régime maternel, a l'influence exercée par les vitamines contenues dans le lait de la mère (nourrice) sur la croissance des enfants dans la première période

de leur vie. *Abels* déclare que les déficiences vitaminiques du règime maternel peuvent provoquer une croissance plus lente de l'embryon ainsi qu'une réduction du poids des nouveaux-nès, les derniers mois de grossesse étant décisifs. Selon *Abels* le poids plus élevé des nouveaux-nés qu'on trouve souvent chez des femmes à couches réitérées se rapporterait au métabolisme vitaminique: dans la première phase de la grossesse croissent non seulement l'uterus et mamma, mais aussi, et les autres organes, l'organisme maternel emploie alors à son profit une plus grande quantité de vitamines, en ne laissant que des quantités respectivement réduites pour les besoins de l'embryon. C'est à cette cause qu'*Abels* rapporte le poids réduit des nouveaux-nés chez de très jeunes mères ,en premières couches. Contre les opinions d'*Abels* se prononcèrent certains auteurs, entre autres *Hellmuth* et *Schlossmann.*

Les expériences faites sur des lapins par *Nelson* et *Lamb* démontrent que l'exclusion de la V. A du régime alimentaire durant la lactation provoque chez les jeunes animaux les symptômes de l'avitaminose A.

Gralka soutient, que chez les nourrissons, tétant des mères chez lesquelles l'avitaminose A était constatée, advenait souvent la kératomalacie. De même *Thalberg* a observé des cas de kératomalacie chez des nourrissons, tétant des mères, dont la nourriture fut déficiente un certain temps; dans ces cas le lait de vaches servi aux nourrissons avait une action thérapeutique. Selon *Mellanby* et *Vogt* la V. A servie prophylactiquement exerce une action positive sur la grossesse, l'accouchement et la lactation. *Strassmann* servait à des femmes durant la lactation de l'huile de foie de morue (V.A+V. D) et on constata chez les nourrissons une croissance de poids en moyenne de 26,22 g. journellement, tandis que les nourrissons dont les mères n'obtenaient pas d'huile de foie de morue augmentaient en poids en moyenne à peine de 17,45 g. journellement.

But des expériences.

Nos expériences avaient pour but d'établir sur des femelles adultes de rats stanradisés: 1) l'influence — sur les fonctions de reproduction — exercée par l'exclusion de la V. A du régime alimentaire; 2) l'action exercée en ces cas par la V. A servie thérapeutiquement; 3) l'examen de l'influence de la V. A sur l'organisme des femelles, qui avaient subi—avant la periode de maturité sexuelle—l'ovariotomie.

La méthodique.

Les expériences ont été exécutée sur des rats blancs, âgés de 5-6 mois, provenant d'une colonie d'animaux de laboratoire de l'Institut de Physiologie et d'Alimentation de l'Université de Wilno. Les animaux furent placés dans des cages séparément. La temperature ambiante des cages était de 16-18° C. Le contenu du règime déficient qui fut employé était le suivant *(Rigobello):*

Cazéïne épurée	25
Huile épurée	10
Dextrine	45
Saccharose	15
Mélange de sels minéraux . . .	5
Papier buvard (cellulose) . . .	3

La composition du mélange des sels mineraux était la suivante:

Chlorure de sodium	2
Phosphate de sodium	5
,, de potassium . . .	9
Phosphate de calcium	10
Lactate de calcium	6
Sulfate de magnesium	3
Citrate ferrique	1

Aux animaux de contrôle on servait la V. A sous forme de préparat étalonné. La construction des cages rendaient impossible la coprophagie.

Le contrôle de la normalité des fonctions reproductives fut exécuté, tenant avant tout compte du cycle oestrien caractéristique pour les femelles des rongeurs, lequel se présente dans la secretion des muqueuses vaginales. Pour l'examen microscopique des frottis on les coloraient par du bleu de méthylène. On accoupla des femelles subissant un régime déficient en V. A avec des mâles obtenant une nourriture de pleine valeur alimentaire, puis on soumit au contrôle la gestation, l'accouchement et la lactation. Ces expériences furent exécutées sur des femelles qui, durant les deux mois précedents, presentaient constamment un cycle oestrien normal.

Expériences.

Série I.

Les femelles soumises aux expériences furent divisées en deux groupes. Le premier groupe était nourri de façon déficiente en V. A. Le second groupe servait de contrôle, ayant pour but d'établir si le régime du premier groupe était déficient uniquement en V. A. Dans ce groupe on servait aux femelles, en outre d'un régime synthétique insuffisant, encore une solution de V. A (5 U. I. journellement).

Chez les femelles du I groupe (n'obtenant point de V. A) il a été observé un enrayement de croissance après 45-60 jours. Le cycle oestrien normal disparaissait encore à l'époque de la croissance normale. Dans la secrétion des muqueuses vaginales on constatait de plus en plus souvent des cellules kératinisées; enfin le tableau des frottis donnait constamment la même phase, ressemblant au stade de l'oestrus. Les observations suivantes demontraient que dans les cas de l'avitaminose pas trop avancée (6-8 semaines de régime déficient en V. A) la gestation et l'accouchement étaient normaux, mais on a constaté des troubles dans la lactation, les mères ne nourrissaient pas leurs petits. Quand l'avitaminose était plus avancée (3 mois de régime déficient en V. A) les résultats de l'accouplement des femelles ainsi atteintes avec des mâles nourris normalement ont été négatifs. L'autopsie démontra dans quelques cas des changements atrophiques des ovaires.

La stérilité observée chez les femelles subissant un régime déficient en V. A devrait être considerée comme „stérilité primaire", selon *Drummond,* advenant par suite de „dégénérescences variées dans les cellules génitales" ou par suite „de la perte de l'appetit sexuel".

Les observations faites sur le II groupe des animaux (servant de contrôle) démontrent que le régime synthetique, qui y fut administré, complété par de la V. A, assurait une fécondité normale des femelles. Les troubles des fonctions de reproduction qui furent constatés chez les femelles du premier groupe provenaient donc uniquement du manque dans la nourriture de la seule vitamine A.

Série II.

Les expériences de cette série avaient pour but de contrôler l'action thérapeutique de la V. A dans les cas de stérilité des femelles provoqués par l'exclusion du régime de la V. A. Aux femelles chez lesquelles on avait établi des troubles des fonctions reproductives on administrait thérapeutiquement 5-15 unités de V. A journellement sous la forme d'extrait concentré.

TABLE I.

Résultats des expériences exécutées sur des femelles subissant un régime déficient en V. A. (Série I).

Régime	№ de la femelle	Poids initial (g.)	Enrayement de croissance (jours de régime déficient)	Disparition du cycle oestrien normal (jours de régime déficient)	L'accouplement (jours de régime déficient)	Gestation	Accouchement	Lactation	Quantité d'individus dans la portée	Quantité de jeunes vivant mis bas	Quantité de jeunes nourris par la femelle	Résultats de l'autopsie
Régime sans V. A.	1	260	44	14	42	+	+	+	5 (poids 4.5—5 g.)	5	5	Les organes géniteaux sans altérations.
	2	254	46	15	42	+	+	—	6 (poids 3.5—4)	5	—	„ „ „ „
	3	248	58	18	42	+	+	+	6 (poids 4.—4,5)	6	5	„ „ „ „
	4	252	51	10	61	+	+	—	9 (poids 3.5—5)	7	—	„ „ „ „
	5	267	51	18	60	+	+	—	2 (poids 3g.)	0	—	„ „ „ „
	6	240	45	21	60	—	—	—	—	—	—	„ „ „ „
	7	246	48	16	91	—	—	—	—	—	—	„ „ „ „
	8	238	56	15	91	—	—	—	—	—	—	Altérations atrophiques des ovaires.
	9	262	53	22	90	—	—	—	—	—	—	„ „ „ „
	10	271	48	17	90	—	—	—	—	—	—	„ „ „ „
	11	239	56	23	92	—	—	—	—	—	—	Les organes géniteaux sans altérations.
	12	228	60	21	89	—	—	—	—	—	—	Altérations atrophiques des ovaires.
Régime complété par la V. A.	13	238	—	—	95	+	+	+	7 (poids 4,5—5.5)	7	7	—
	14	243	—	—	93	+	+	+	8 (poids 4.5—5.5)	8	8	—
	15	221	—	—	91	+	+	+	5 (poids 3.5—4)	5	5	—

TABLE II.

Résultats des expériences exécutées sur des femelles obtenant la V. A thérapeutiquement (Série II).

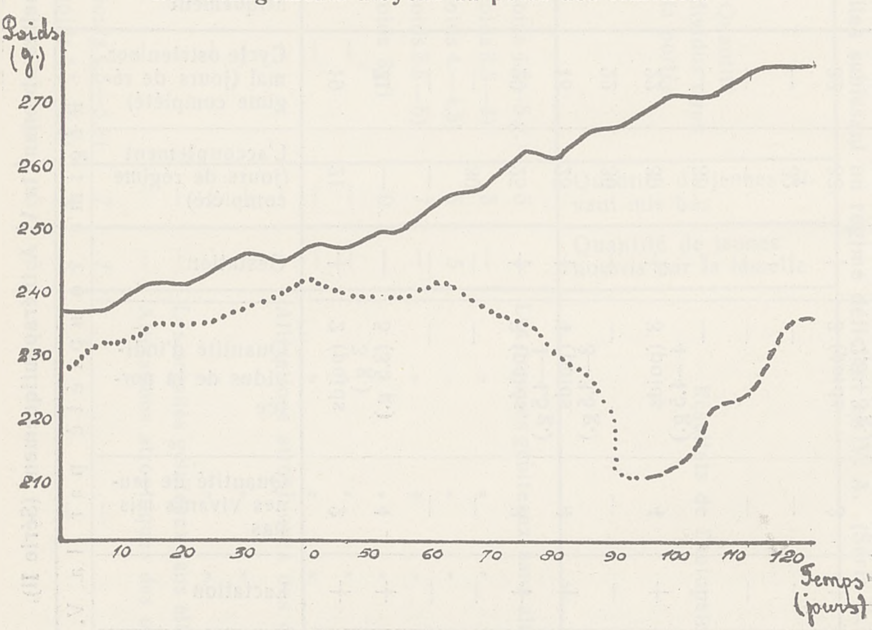
№ de la femelle	Régime sans V. A					Quantité de jours de régime déficient en V. A	Dose de la V. A administrée thérapeutiquement	Régime complété par la V. A						
	Poids initial (g)	Disparition du cycle ostrien (jours de régime déficient)	L'accouplement (jours de régime déficient)	Gestation	Lactation			Cycle ostrien normal (jours de régime complété)	L'accouplement (jours de régime complété)	Gestation	Quantité d'individus de la portée	Quantité de jeunes vivants mis bas	Lactation	Quantité de jeunes nourris par la femelle
16	216	16	52	—	—	55	5	19	21	+	2 (poids 3 g.)	2	+	2
17	233	19	43	+	—	65	5	21	—	—	5 (3.5 g.)	4	+	4
18	226	18	48	±	—	63	5	—	—	—	—	—	—	—
19	242	10	62	—	—	63	5	—	30	—	—	—	—	—
20	241	18	—	—	—	80	10	20	25	+	3 (poids 4—4.5 g.)	3	+	3
21	256	16	60	—	—	63	15	18	25	+	4 (poids 3—3.5 g.)	4	+	4
22	238	12	62	—	—	73	15	22	30	—	—	—	—	—
23	231	23	61	—	—	63	10	22	30	+	3 (poids 4—4.5 g.)	4	+	4
24	233	16	89	—	—	90	5	—	30	—	—	—	—	—
25	227	15	90	—	—	90	5	—	—	—	—	—	—	—
26	235	20	88	—	—	94	15	—	32	—	—	—	—	—
27	252	22	90	—	—	93	15	32	33	+	3 (poids 2,5—3 g.)	3	+	3

Des données de la table II il s'en suit, que la V. A administrée thérapeutiquement rendait normal le cycle oestrien (sous restriction de l'avitaminose A pas trop avancée, et l'emploi de la V. A utilement dosée durant le temps opportun). La kératinisation dans la secrétion des muqueuses vaginales, qui fut constatée chez les femelles nourries de façon déficiente en V. A, résulte donc d'un état pathologique de la muqueuse du vagin et ne peut pas être identifiée, avec la phase de l'oestrus. Dans les cas du stade de l'avitaminose pas trop avancée l'action thêrapeutique de la V. A éloignait les troubles de la fonction reproductive, qui provoquaient la stérilité primaire des femelles de rats.

Le graphique I démontre les changements moyens du poids des femelles de rats nourries de façon déficiente en V. A (série I, groupe I) et de celles qui obtenaient depuis le commencement des expériences un régime complété (série I, groupe II) ainsi que de celles, auxquelles on a administré de la V. A thérapeutiquement (série II).

GRAPHIQUE I.

Les changements moyens du poids des femelles.



. . . . . Régime déficient en V. A.

———— Régime complété (groupe de contrôle).

— — — V. A administreé thérapeutiquement.

Série III.

Dans cette série d'expériences a été étudiée l'action produite par le manque ou la présence de la V. A dans la nourriture sur la secrétion du vagin des femelles de rats, ovariotomisées avant l'époque de leur maturité sexuelle. Nous soumîmes aux expériences 12 jeunes femelles (45-60 g.). Une semaine après l'ovariotomie on commença à administrer à ces animaux une nourriture ne contenant point de V. A, on examinait en même temps leurs frottis. Après 21 jours de ce régime alimentaire— se montrèrent dans les frottis, en outre du mucus et des leucocytes qu'on y trouvait précédemment, de plus en plus souvent des cellules kératinisées. A des femelles, chez lesquelles au moins depuis une semaine on avait établi la présence dans les frottis de 100% de cellules épithéliales kératinisées, on commença à administrer de la V. A en solution, divisant chaque dose en deux portions servies le même jour. Les frottis furent examinés chaque 8 heures (méthode *Hohlveg, Dohrn*, modifieé par *Laquer)*. Les dosages furent employés plusieurs fois, après avoir essayé chacun sur 4 femelles. L'essai comprenait trois doses de l'extrait: Le 1 groupe de femelles de rats, chez lesquelles on avait trouvé depuis 1 semaine dans les frottis 100% de cellules kératinisées non-granulées, obtenait pour chaque femelle la dose entière soit 0,0005 cm³ d'extrait de V. A, le 2 groupe obtenait 0,001 cm³: le 3-me — 0,0025 cm³ d'extrait de V. A. La table III et le graphique II contiennent les résultats des expériences.

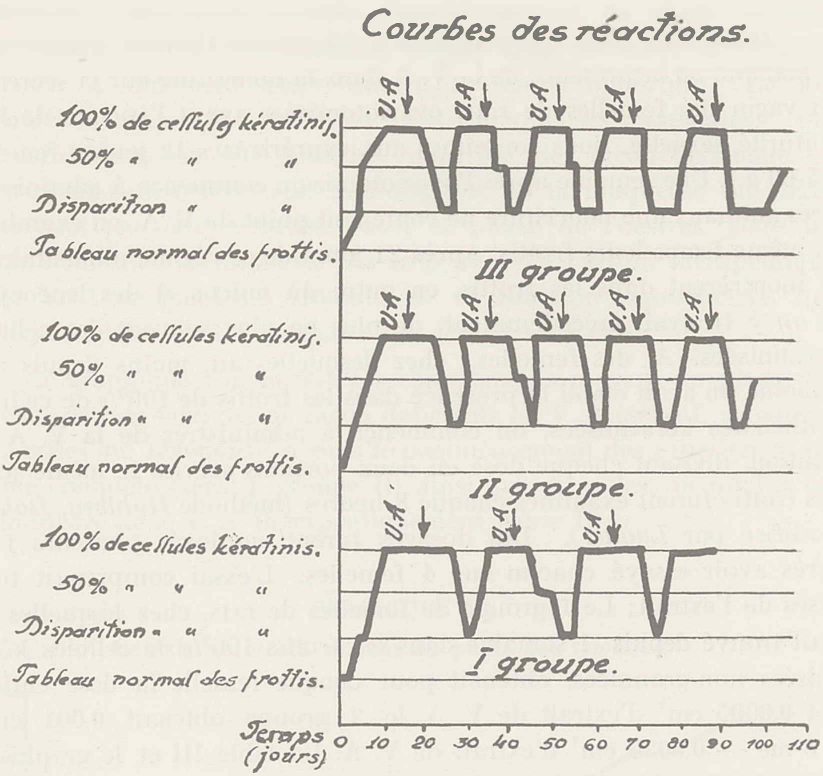
TABLE III.

№ du groupe	Quantité de rats femelles	Dose de la V. A. (cm³)	Quantité d'essais	Cessation de l'apparition de cellules kératinisées (jours)	Réapparition de cellules kératinisées (50—100%) (jours)
I	4	0,0005 cm³	3	11	4
II	4	0,001 cm³	5	5 — 7	2 — 3
III	4	0,0025 cm³	3	3	7 — 9

Des données ci-dessus il s'en suit que l'extrait de V. A servi en des doses suffisantes faisait disparaître la kératinisation; la periode dans laquelle disparaissait la kératinisation („colpokératose") correspondait à la grandeur des doses administrées. (T. III, Graph. II).

L'influence donc de la V. A est demontrée non seulement dans le changement du tableau des frottis de sécrétions vaginales des fe-

GRAPHIQUE II.



melles de rats normales mais aussi chez des femelles préalablement ovariotomisées. Il s'en suit du précédent que la kératinisation qui se manifeste dans le vagin des femelles ovariotomisées après un régime alimentaire manquant de V. A, est provoquée de même, que chez les femelles normales (nourries de façon déficiente en V. A), par l'état pathologique du vagin.

Résumé des expériences.

Les résultats de nos expériences indiquent qu'une déficience du régime en V. A provoque des troubles dans le fonctionnement des organes sexuels des femelles; ces troubles se traduisent avant tout par la disparition du cycle oestrien normal. Nous avons établi, que la déficience da la V. A dans l'alimentation des femelles de rats se manifeste dans les frottis de sécretions vaginales par l'apparition constante des cellules kératinisées aussi bien chez les femelles adultes normales, que chez les femelles jeunes ovariotomisées. Ces résultats sont

en accord avec les observations des autres auteurs. Après l'introduction dans l'organisme de la quantité nécessaire de vitamine A, le tableau des frottis de sécretions vaginales redevient normal. Le manque prolongé de V. A dans les aliments provoque probablement des troubles dans l'ovulation; s'il n'y a qu'une déficience partielle de ce facteur ou dans les cas de carence pas trop prolongée, l'ovulation peut se passer normalement; des troubles se manifestent aussi parfois durant l'insémination ou, ce qui est rélativement rare, dans le développement de l'oeuf fécondé, ou dans la lactation. La stérilité des femelles provoquée par la déficience du facteur A peut être reconnue pour une „stérilité primaire". L'action therapeutique de la V. A depend selon les cas du stade de l'avitaminose (durée du régime déficient), ainsi que du dosage respectif da la V. A.

En résumant tout ce qui a été précédemment exposé, on peut constater, que la V. A est un des régulateurs de la reproduction chez les femelles.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Bedeutung des Vitamins A für die Fortpflanzungsfähigkeit der Tierweibchen.

Das Ziel vorliegender Arbeit war:

1) zu untersuchen, welchen Einfluss das Verabreichen einer A-Mangelkost an geschlechtsreife Tierweibchen auf ihre Fortpflanzungsfähigkeit ausübt,

2) zu kontrollieren, ob in Fällen, wo durch vitamin-A-freie Ehrnährung der Weibchen Störungen in ihrer Fortpflanzungsfähigkeit eingetreten waren, das Anwenden von Vitamin A eine therapeutische Wirkung hervorrufen könnte,

3) den Einfluss des Vitamins-A (lediglich der Nahrung entstammend und zu Heilzwecken angewandt) auf den Organismus von Tierweibchen zu untersuchen, welche man vor ihrer Geschlechtsreife kastriert hatte.

Die Experimente waren an weissen Ratten ausgeführt, welche man der standarisierten Tierkolonie des Instituts der Physiologie und Ernährungskunde der Universität zu Wilno entnommen hatte.

Als vitaminfreie Diät wurde eine synthetische Mischung nach Rigobello verwendet. Den Kontrolltierchen wurde ein Vitamin-A haltiger Konzentrat verabreicht. Bei der Prüfung einer regelmässigen

Fortpflanzungsfähigkeit berücksichtigten wir den für die Weibchen der Nagetiere so charakteristischen östrichen - Zyklus. Ferner, wurden die Weibchen, welche durch ungenügende Vitaminkost ernährt waren, mit vollwertig ernährten Männchen zusammengetan und eine Kontrolle der Schwangerschaft, Geburt und Laktation durchgeführt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten, dass der Vitamin-A--Mangel in der Diät eine Funktionsstörung der Geschlechtsdrüsen bei den Rattenweibchen verursacht und vor allem eine Störung des östrischen Zyklus nach sich zieht. Bei andauerndem Mangel an Vitamin-A stellte sich bei den Weibchen eine zeitweile Sterilität ein. Die therapeutische Wirkung des Vitamins-A hing in den erwähnten Fällen von der Phase der Avitaminose, wie auch von entsprechender Dosierung des Vitamins A ab.

(Aus dem Institut der Physiologie und Ernährungskunde der Universität zu Wilno).

STRESZCZENIE.

Znaczenie witaminu A dla funkcji rozrodczych samic.

Praca miała na celu: 1) sprawdzenie, jaki wpływ wywiera na funkcje rozrodcze samic dieta niezawierająca witaminu A, podawana zwierzętom dojrzałym płciowo. 2) skontrolowanie, czy w przypadkach zaburzeń w rozrodzie, powstających na skutek braku w pożywieniu samic witaminu A, zastosowanie leczniczo tego czynnika przywraca normalną funkcję, 3) zbadanie wpływu witaminu A (wyłączenie z pożywienia i stosowanie leczniczo) na ustrój samic, u których przed okresem dojrzałości płciowej przeprowadzono owariotomię.

Do doświadczeń służyły białe szczury pochodzące z kolonii standaryzowanych zwierząt Zakładu Fizjologii i Nauki Żywienia U. S. B. Jako dietę niedoborową stosowano mieszankę syntetyczną w/g Rigobello. Zwierzętom kontrolnym podawano witamin A w postaci wzorcowego preparatu.

Przy sprawdzaniu prawidłowości funkcji rozrodczych uwzględniano charakterystyczny dla samic gryzoniów cykl oestralny. Ponadto, łączono samice żywione niedoborowo z samcami otrzymującymi pokarm pełnowartościowy i przeprowadzano kontrolę prawidłowości ciąży, porodu i laktacji.

Wyniki badań wskazują, że niedobór w diecie W. A powoduje u szczurzyc zaburzenia w reprodukcji, przede wszystkim zaś zanik

prawidłowego cyklu oestralnego. Przy braku w pożywieniu W. A stwierdzano występowanie kolpokeratozy zarówno u samic normalnych, jak i z przeprowadzoną owariotomią. Wyłączanie przez dłuższy okres czasu z diety witaminu A powodowało czasową niepłodność samic. Lecznicze działanie witaminu A w powyższych przypadkach było uzależnione od stadium awitaminozy (okresu żywienia niedoborowo) oraz od odpowiedniego dawkowania W. A.

(Z Zakładu Fizjologii i Nauki Żywienia U. S. B. w Wilnie).

LITTÉRATURE.

1. *Dann.* Bioch. J. 26, 1972 (1932). — 2. *Debré et Busson.* Presse médic. 21, (1934). — 3. *Drummond J. C.* Extr. du Rapp. du II Congr. Intern. Soc. Sc. D'Hyg. Aliment. (1938). — 4. *Euler H., V. Klussman E.* Biochem. Zschr. 250, I (1932). — 6. *Gaehtgens G.* „Der Vitaminhaushalt in der Schwangerschaft" (1937) — 7. *Gaehtgens* G. Klin. Wschr. I. 894 (1937). — 8. *Giędosz.* C. R. Soc. Biol. 120, 33, 557 (1935). — *Jung.* Schweiz. med. Wschr. 457 (1932) — 10. *Jung.* Zschr Vit. I, 2, 3, 4 (1932). — 11. *Karrer.* Arch. Physiol. 34 (1932). — 12. *Lelesz E.* Trav. Soc. des Sciences et des Lettres de Wilno. XIX (1937). — 13 *Lelesz E.* Biol. Lek. 6 (1933). — 14. *Lelesz E., Przeździecka A.* Trav. Soc. des Sciences et des Lettres de Wilno. VIII (1934). — 17. *Neuweiler.* Zschr. 4, 39 (1935). — 18 *Przeździecka A.* Trav. Soc. des Sciences et des Lettres de Wilno. VII (1933). — 19. *Przeździecka A.* Trav. Soc. des Sciences et des Lettres de Wilno. VIII (1934). — 20. *Randoin L., Simonnet H.* „Les Vitamines" (1936). — 21. *Stepp, Kuhnau, Schröder.* „Die Vitamine und ihre klinische Anwendung". (1936). — 22. *Vogt E.* Dtsch. med. Wschr. 1111 (1931).

E. LELESZ.

RECHERCHES SUR LA TENEUR DU SANG EN VITAMINES (V. A. DANS LE SANG DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE).

(Institut de Physiologie et d'Alimentation de l'Université de Wilno).

Il a été démontré par les récents travaux que les vitamines entrent dans la composition du sang. La V. A se trouve dans le sérum et dans les éléments figurés du sang. *Schneider* et *Widmann* signalent que le carotène et la V. A entre dans la composition du sérum tandis que les globules rouges et blancs n'en contiennent pas. *Van Eekelen* et *Wolff* analysant les érytrocytes n'y trouvèrent pas de V. A.

La plupart des recherches concernent jusqu'à présent le sang humain. Selon *Kauffmann* et *Drigalski* le sang humain contient dans 100 g. de 0,01-0,27 mg. de V. A. Selon *Menken* chaque 100 cm^3 de sang contiennent 10-84 unités L. de V. A (dans la plupart des cas 20-30 unités L.), selon *v. Eekelen* — 50 unités L. (de 10-80 unités intern.). *Marchionini* établissait la teneur du sérum en carotène à 10-60 γ, de la V. A à 80 unités L. *Wendt* trouvait 80 unités L. de carotène et 14 unités L. de V. A. Selon *Menken,* des quantités plus grandes de carotène et de V. A (carotène 30 γ, V. A. 30-40 unites L.) se trouvaient dans le sang des hommes appartenant aux classes plus aisées, mieux nourries, en les comparant avec le sang de la population plus pauvre (carotène 19,3 γ, V. A—12,7 unités L.). Généralement dans 10% des cas étudiés le sang ne contenait point de V. A.

Les dosages de la V. A dans le sang humain (méthode v. Eekelen, Emmerie et Wolff) que nous avons exécutés dans l'Institut de Physiologie et d'Alimentation de l'Université de Wilno — en hiver, chez des individus des classes sociales moyennes, âgés de 20-30 ans, démontrèrent un contenu moyen en V. A de 30-50 unités dans 100 cm^3 du sang; dans plusieurs cas nous ne trouvâmes pas de V. A.; généralement les oscillations du contenu en V. A étaient grandes.

La quantité maximale de V. A. qu'on constate dans le sang humain fut trouvée chez les individus approchant 40 ans, et était en moyenne de 70 unités L., à l'âge de 80 ans elle baisse jusqu'à 38 unités à peine; d'autre part le contenu en carotène augmente avec l'âge, il est vers 20 ans de 33 unités et devient vers 60 ans de 43 unités, à 80 ans de 80 unités L. en moyenne.

La diminution du contenu en V. A dans le sérum est considéré comme symptôme d'hypovitaminose. On pourrait même envisager cet abaissement du niveau comme symptôme d'hypovitaminose plus précoce, que les symptômes cliniques.

L'analyse du sang exécutée par *Haas* et ses collaborateurs sur 11 nouveaux-nés (âgés de 7 semaines à 9 mois) et 16 enfants plus âgés (de 2-4 ans) atteints de xérophtalmie, donnèrent les résultats suivants: chez les nouveaux-nés dans 6 cas la V. A ne fut pas constatée dans le sang, dans 3 cas quantités de V. A étaient très réduites 4, 6, 8, unités intern. dans 100 cm^3 de sérum, chez les 2 autres—22 unités intern. de V. A. Le contenu en carotène oscillait entre 12 à 56 unités intern. dans 100 cm^3 du sérum, c'est à dire, qu'il était assez bas. Chez les enfants plus âgés — dans 13 cas on ne trouva pas de V. A dans le sang, chez les autres la quantité de V. A était de 2,14 et 38 un. intern. dans 100 cm^3 du sérum. Quand on administrait la V. A thérapeutiquement, la quantité de cette vitamine dans le sérum augmentait graduellement au courant de l'amélioration de la santé.

Des quantités minimales de V. A se trouvent aussi dans le sérum des femmes enceintes (*Wendt* déclare, que le contenu en carotène et en V. A n'est pas anormal). Selon *Menken, Debré* et *Busson* le niveau du carotène dans le sang des femmes enceintes est également bas, selon *Gaehtgens* le carotène s'y trouve en quantité normale, tandis qu'il y a une abscence ou à peine des traces de V. A. La quantité réduite de V. A dans le sérum des femmes enceintes est expliquée par les besoins de l'embryon en V. A ou par l'emmagasinement intense de la V. A dans le foie et l'enrayement de la transformation du carotène en V. A; la V. A est en partie éliminée de l'organisme dans l'urine. Dans une série de cas, surtout dans la période finale de la grossesse, on a constaté une diminution du contenu de V. A dans le sérum, tandis que la quantité de carotène restait immuable ou augmentait de peu *(Gaehtgens)*.

La quantité de V. A dans le sérum dépend des réserves de cette vitamine dans les organes et surtout dans le foie (*van Eekelen, Emmerie, Wolff*). La réduction des réserves dans le foie est suivie

d'une diminution du contenu de la V. A dans le sérum. Le contenu du sang en carotène et V. A diminue également dans les cas de suractivité de la thyroïde. Dans des cas aigus de la maladie de Basedow disparaissaient aussi les réserves de V. A emmagasinées dans le foie *(Wendt)*.

Il s'en suit du précédent, que généralement les quantités de V. A dans le sang humain sont bien différentes. Il est donc nécessaire d'établir un dosage précis du contenu vitaminique dans le sang pour le diagnostic et thérapeutique, entre autres dans les cas de transfusion, quand il s'agit d'avoir du sang de valeur totale.

S'il s'agit du contenu de la V. A dans le sang des animaux les données qu'on possède jusqu'à présent ne sont pas nombreuses.

Euler et *Virgin* étudiaient le sang des rats et des cobayes sur leur contenu en V. A et ont obtenu des résultats négatifs. Selon *van Eekelen* dans 10 cm^3 du sérum de lapins se trouvent en moyene 2 U. I. V. A, dans le sérum des chiens et des porcs — 0,5 U. I.

Nos recherches avaient pour but d'établir le contenu en V. A dans le sérum de taureaux, de boeufs et de vaches de provenance disparate. Il s'agissait de s'assurer s'il y a des différences marquantes dans le niveau du contenu de la V. A dans le sang des animaux et d'établir la grandeur des oscillations.

On avait pris le sang dans des ampoules spéciales, stérilisées et parafinées. Le dosage de la V. A fut exécuté le plus vite possible après avoir obtenu le sang. Le contenu en V. A fut établi suivant la méthode v. *Eekelen, Emmerie, Wolff,* en unités de Lovibond, qui furent ensuite converties en unités internationales.

En tout, furent executées 31 désignations dans le sang de vaches, 18 désignations dans le sang de boeufs et 7 dans le sang de taureaux. De la table I il s'en suit que 100 cm^3 de sérum contenaient de V. A: chez les vaches 51,2—268,8 U. I., chez les bouefs 179,2—275,2 U. I., chez les taureaux 51,2—140,8 U. I.

La désignation du contenu de la V. A en unités Lovibond donnait par 10 cm^3 de sérum: chez les vaches 4-21 U. L, chez les boeufs 14-22 U. L., chez les taureaux 0-11 U. L.

Il est à noter que les taureaux dont on avait pris le sang pour nos expériences étaient très jeunes, c'est ce qui a probablement été cause de ce que nos résultats pour les taureaux comportent un contenu moindre de celui qu'a obtenu *Lundborg* (taureaux 14-36 U. L., vaches 8-9 U. L. de V. A) Selon *v. Euler* chez les veaux le sérum ne contient

TABLE 1.

Nr de l'essai	Taureaux		Boeufs		Vaches	
	Quantité de V. A		Quantité de V. A		Quantité de V. A	
	dans 10 cm³ du sérum (U. L.)	dans 100 cm³ du sérum (U. I.)	dans 10 cm³ du sérum (U. L.)	dans 100 cm³ du sérum (U. I.)	dans 10 cm³ du sérum (U. L.)	dans 100 cm³ du sérum (U. I.)
1	9.0	115.2	16.0	204.8	10.0	128.0
2	0.0	0.0	14.5	185.6	11.5	147.2
3	6.5	83.2	17.5	217.6	16.0	204.8
4	11.0	140.8	22.0	281.6	6.0	76.8
5	4.0	51.2	20.0	256.0	8.5	108.8
6	10.0	128.0	20.0	256.0	14.0	179.2
7	8,2	104.96	18.5	236.8	11.0	140.8
8	—	—	19.0	243.2	12.0	153.6
9	—	—	15.6	199.6	10.0	128.0
10	—	—	16.0	204.8	16.0	204.8
11	—	—	21.5	275.2	4.5	57.6
12	—	—	14.0	179.2	9.5	121.6
13	—	—	18.0	226.4	12.0	153.6
14	—	—	15.5	198.4	6.0	76.8
15	—	—	19.0	236.8	8.5	108.8
16	—	—	17.5	224.0	18.5	236.8
17	—	—	16.0	204.8	14.0	108.8
18	—	—	18.0	226.4	4.0	51.2
19	—	—	—	—	16.0	204.8
20	—	—	—	—	18.5	236.8
21	—	—	—	—	21.0	268.8
22	—	—	—	—	12.5	160.0
23	—	—	—	—	17.0	217.6
24	—	—	—	—	10.0	128.0
25	—	—	—	—	11.5	147.2
26	—	—	—	—	7.0	89.6
27	—	—	—	—	12.0	153.6
28	—	—	—	—	8.0	102.4
29	—	—	—	—	6.0	76.8
30	—	—	—	—	21.0	268.8
31	—	—	—	—	20.5	262.4

dans 10 cm^3 que 0,5-1 U. L. V. A, chez les boeufs — 11-17 U. L. Selon *Gillame* le sang des taureaux contient en hiver dans 100 g.—0,051 mg de V. A et le sang des vaches à la même époque 0,13 mg; en été les dates respectives sont de 0,143 mg. pour les taureaux et 0,290 mg. pour les vaches.

Nos résultats indiquent que le contenu du sang en V. A chez les bovins est sujet à des oscillations, qui sont le plus manifestes chez les vaches. Les causes des différences du niveau de la V. A dans le sang des animaux ne sont pas encore éclaircies. Probablement de même, que chez les hommes, une série de facteurs exerce ici son influence: ainsi—indépendamment de la race et du sexe—l'état physiologique, les altérations pathologiques contigentes et les conditions d'élevage (d'alimentation, etc); le contenu du sang en V. A est connexe aux réserves générales de cette vitamine dans l'organisme.

L'examen sérologique des épreuves prises chez des animaux nourris de façon déficiente en V. A démontra que non seulement ces animaux étaient plus sujets aux infections mais aussi que leur sang avait une capacité réduite à produire des anticorps. Par ailleurs, quoique la V. A, selon Jusatz, n'a pas d'action immuno-biologique, spécifique, il est établi qu'elle agit thérapeutiquement dans le cas de nombreuses infections. Ses réserves dans l'organisme, dès lors, et son niveau dans le sang, reglent „l'immunité locale" des tissus contre les infections dites secondaires.

L'importance pratique de la désignation du contenu de la V. A dans le sang nous semble donc manifeste.

Il est à supposer que l'examen du sang sur son contenu en vitamines pourrait amener peut être un éclaircissement des causes en certains états pathologiques ainsi que d'épizooties chez les animaux d'élevage. Les paroles de Claude Bernard: „C'est dans le sang que la médecine moderne cherche et doit chercher l'explication de la plupart des phénomènes qu'elle observe" -semblent être de plus en plus justifiées.

ZUSAMMENFASSUNG.

Blutuntersuchungen auf Vitamine-Gehalt.
(Die Bestimmung des Vitamins A im Blute).

Vorliegende Untersuchungen hatten als Ziel Gehaltsbestimmung des Vitamins A im Blute der Kühe, Ochsen und Stiere durchzuführen. Man prüfte, ob im Viehblute grössere Unterschiede des Vitamin

A-Niveaus bestehen und in welchen Grenzen solche Schwankungen auftreten können. Der Vitamin-A-Gehalt wurde nach der Methode von *van Eekelen, Emmerie* und *Wolff* in Lovibond-Einheiten bestimmt und nachher in International-Einheiten überführt.

Die erhaltenen Resultate ergaben, dass der A-Gehalt im Blute des Hornviehes bedeutenden Schwankungen unterliegt; die deutlichsten Niveau-Unterschiede konstatierte man im Kuhblute.

Im Zusammenhange mit den früher bereits vollzogenen Bestimmungen der Vitamine im Menschen- und Tierblute drängt sich hierbi die Ansicht auf, dass die Blutuntersuchungen auf Vitamine-Gehalt vielleicht Licht auf die Sache gewisser pathologischer Zustände und auf die Epizootie werfen könnten.

Es wäre ebenfalls erwünscht, genaue Vitaminebestimmungen im Blute für die Diagnostik einzuführen, sowie für Fälle, wo es sich um Transfusionen vollwertigen Blutes handelt.

(Aus dem Institut der Physiologie und Ernährungskunde der Universität zu Wilno).

STRESZCZENIE.

Badania krwi na zawartość witaminów.
(Witamin A we krwi zwierząt hodowlanych).

Praca miała na celu sprawdzenie zawartości witaminu A we krwi krów, buhajów i wołów. Sprawdzano, czy istnieją znaczniejsze różnice poziomu W. *A.* we krwi bydlęcej i w jakich granicach są wahania. Zawartość W. A. określano metodą *van Eekelen, Emmerie* i *Wolffa,* w jednostkach Lovibonda, które przeliczano na jednostki międzynarodowe.

Otrzymane wyniki wykazują, że wahania zawartości W. *A.* we krwi bydła rogatego są znaczne, przy czym najwyraźniejsze różnice stwierdzano we krwi krów.

W związku z wynikami poprzednich oznaczeń witaminów we krwi ludzkiej i zwierzęcej nasuwa się przypuszczenie, że badania krwi na zawartość witaminów mogłyby rzucić światło na niewyjaśnione dotychczas niektóre stany patologiczne oraz na sprawy epizootii.

Niezbędna jest potrzeba wprowadzenia ścisłych oznaczeń witaminów we krwi w celach diagnostyki i w przypadkach, gdy chodzi o transfuzję krwi pełnowartościowej.

(Z Zakładu Fizjologii i Nauki Żywienia U. S. B. w Wilnie).

BIBLIOGRAPHIE.

1. *V. Eekelen M., Emmerie A., Wolff W.* Zschr. f. Vitaminforsch. 6, 2, 156 (1937). 2. *V. Euler, Virgin.* Biochem. Zschr. 245, 252 (1932). 6. V. *Euler, Malmberg.* Zschr. f. Phys. Chemie. 232 (1935). 4. *V. Euler H., Zondek B., Klussmann E.* Zschr. f. Vitaminforsch. 2 (1933); 5. *Gaehtgens.* Klin. Wschr. I, 52 (1937); Arch. Gynaek. 164/1, 189 (1937); *De Haas J. H., V. Heulemans.* The Lancet 1119 (1938); 7. *Jusatz H. J.* Fortschr. Therap. 14, 12 (1938); 8. *Karrer, Zehender.* Helvet. Chim. Acta. 12, 737, (1934); 9. *Lelesz* E. Acta Vitamin. 1, 36 (1938); 10. *Lundborg.* Bioch. Zschr. 259, 27 (1933); 11. *Menken.* Dsch. med. Wschr. 1484 (1932); 1448 (1933). 12. *Przeździecka A.* Acta Vitamin. I, 1, (1938); 13. *Schneider E., Widmann E.* Klin. Wschr. 670 (1936); Zschr. f. Klin. Med. 132, 423, (1937).

Streszczenia publikacji. — Extraits des publications.

WITAMINY I NOWOTWORY.

(Streszczenie zbiorowe).

W poszukiwaniu kryteriów, któreby mogły wyjaśnić zagadnienie nowotworów zwrócono uwagę na wpływy, jakie może wywierać na rozwój schorzeń dieta. W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań, mających na celu wyświetlenie, czy istnieje zależność pomiędzy powstawaniem oraz rozwojem raka a działaniem witaminów. Sprawdzano wpływy wywierane przez diety obfitujące w witaminy i diety niedoborowe, z uwzględnieniem poszczególnych czynników lub też działania zbiorowego kilku witaminów. Doświadczenia przeprowadzano przeważnie na myszach lub szczurach.

Niedobory witaminów.

Sakai i Fujimaki podawali szczurom pożywienie niezawierające witaminów, co pewien okres czasu przerywali żywienie niedoborowe i dostarczali zwierzętom pokarm obfitujący w czynniki dopełniające. Przy histologicznych badaniach, przeprowadzanych po zabiciu zwierząt, zaobserwowano, że w żołądku szczurów występowały charakterystyczne zmiany, stwierdzano hiperkeratozę nabłonków płaskich i proliferację. Najwyraźniejsze zmiany zauważono w żołądku i w pęcherzu, mniej wyraźne w miedniczkach nerkowych i w Glandula sublingualis, a stosunkowo najmniej wyraźne w Uterus, Oesophagus, języku i skórze. Bisceglie przeprowadził badania na trzech seriach myszy. Grupa I-a otrzymywała mieszankę syntetyczną o składzie następującym: 18% kazeiny, 66% dekstryny, 10% autoklawowanej oliwy, 4% mieszanki soli i 2% drożdży, dieta grupy II-ej zawierała zamiast drożdży 2% tranu i masła, grupa III-a kontrolna otrzymywała dietę pełnowartościową. Ponieważ pożywienie podawane grupie I-ej i II-ej powodowało wycieńczenie zwierząt, co 8—9 dzień włączano do diety mleko; 20 dnia wykonano przeszczepianie, zwierzęta kontrolne, wskutek najszybszego rozwoju raka, padały najwcześniej Według

Geréb a pożywienie nie zawierające witaminów i soli mineralnych wpływa hamująco na rozwój nowotworów u szczurów i myszy. Fraenkel i Geréb stwierdzali, że przy podawaniu ciężarnym myszom z przeszczepioną sarcomą pożywienia niedoborowego w witaminy i sole mineralne w początkowej fazie ciąży występowało wyraźne zahamowanie rozwoju nowotworów. Również według Kuwabara dieta pozbawiona witaminów stwarza warunki niekorzystne dla rozwoju nowotworów. Według Funka rak u kur nie otrzymujących w pożywieniu witaminów wzrastał bardzo wolno. Ludwig stwierdził, że wyłączanie witaminów z pożywienia myszy, u których już rak był w pełni rozwoju, nie wpływało specyficznie na dalszy przebieg schorzenia, myszy padały po upływie 6 tygodni. Natomiast w przypadkach, w których przeszczepianie wykonano dopiero w okresie żywienia z wyłączeniem witaminów, nowotwory nie rozwijały się. Podobne wyniki otrzymano z doświadczeń przeprowadzonych na szczurach. U wszystkich szczurów żywionych normalnie powstawały duże guzy, natomiast u szczurów żywionych niedoborowo w 35% przypadków transplantacja nie udawała się, u pozostałych 65% nowotwory rozwijały się, jednak szczury padały znacznie później od kontrolnych.

Gordonoff i Ludwig sprawdzali wpływ niedoboru witaminów na rozwój hodowanej tkanki rakowatej. Przy zakładaniu kultur stosowano jako pożywkę plazmę szczurów, które otrzymywały pożywienie nie zawierające witaminów. Ustalono, że substancje niezbędne dla wzrostu fibroblastów są również niezbędne dla wzrostu tkanki rakowatej. Stwierdzono, że w kulturach, do których zastosowano plazmę nie zawierającą całkowicie witaminów — wzrost był częściowo opóźniony, w kulturach z plazmą nie zawierającą witaminu A — wzrost był wyraźnie zahamowany, w kulturach nie zawierających witaminy B_1 stwierdzono najsilniejsze zahamowanie wzrostu. Natomiast przy zastosowaniu plazmy nie zawierającej witaminu C, D lub E — wzrost był niemal normalny, jakkolwiek nieznaczne zahamowanie zaobserwowano przy braku w plazmie którejkolwiek z witaminów. Badacze ci wypowiadają pogląd, że wyłączenie z diety witaminów może posiadać dla lecznictwa nowotworów znaczenie praktyczne.

Matsudaira sprawdzał wpływ szeregu witaminów na powstawanie raka w woreczku żółciowym u świnek morskich. Do woreczka żółciowego zwierząt wprowadzano kamyk o ciężarze 0,1 do 0,3 g. Mechaniczny ten czynnik drażniący powodował zmiany chorobowe. U zwierząt odżywionych niedoborowo w witamin A stwierdzano

w tych warunkach podatność do powstawania nowotworów, których jednak najszybszy rozwój zaobserwowano przy pożywieniu obfitującym w witamin A. Pewną podatność do schorzenia powodowała dieta nie zawierającą witaminów C i D, nie można było jednak stwierdzić wpływów zupełnie wyraźnych, natomiast niedobór W. B działał hamująco.

C r a m e r przeprowadzał badanie na szczurach otrzymujących dietę nie zawierającą W. A oraz W. B i w porównaniu ze zwierzętami na diecie pełnowartościowej nie stwierdził różnic we wzrastaniu nowotworów. Do podobnych wniosków doszedł P a s s e y na podstawie doświadczeń przeprowadzonych na myszach nie otrzymujących lub otrzymujących w pożywieniu witaminu A.

W y a r d przeprowadzał próby z ograniczeniem w pożywieniu chorych na raka ilości W. A, lecz również nie zaobserwował specyficznego wpływu na przebieg schorzenia.

G u é r i n stwierdził jednak, że niedobór W. A działa przyśpieszająco na rozwój nowotworów. S t o c k s podając dla „British Empire Cancer Campaign" statystykę dotyczącą występowania raka w Anglii, wypowiada pogląd, że główną przyczynę stanowią niedobory pokarmowe i nieodpowiednie odżywianie. Zwłaszcza niedobór witaminu A usposabia do powstawania raka żołądka, wywołując osłabienie i zwyrodnienie błony śluzowej żołądka. Autor proponuje przeprowadzenie na wielką skalę badań nad zdolnością przystosowania się wzroku do ciemności, (test umożliwiający stwierdzanie hipowitaminozy i awitaminozy A) w okolicach, w których występuje duża śmiertelność na skutek nowotworów złośliwych.

C a s p a r i i O t t e n s o o s e r ustalili natomiast, że dieta niedoborowa w W. A, podawana w okresie poprzedzającym lub też po wszczepieniu nowotworów, opóźnia rozwój. I h a r a przy przeszczepieniu raka szczurom otrzymał u żywionych niedoborowo w W. A dodatnie wyniki tylko w 67% przypadków, w grupie kontrolnych u 88% zwierząt.

Według niektórych badaczy specyficzną rolę w rozwoju raka odgrywa niedobór W. B. V i l l a r à podaje, że niedobór W. B (w przeciwieństwie do niedoborów W. A) działa hamująco. Według H o p k i n s a wielkość guzów nowotworowych u zwierząt odżywianych niedoborowo w W. B wynosiła zaledwie 1/4 w porównaniu z guzami u zwierząt kontrolnych.

Z powyższymi danymi nie są zgodne wyniki badań I h a r a, który przy diecie niedoborowej w W. B, stosowanej na tydzień przed

przeszczepieniem raka szczurom, stwierdził dodatni wynik szczepień w 100% (u kontrolnych zwierząt tylko w 88%), oraz znacznie szybszy rozwój ognisk i szybsze tworzenie się przerzutów, niż u zwierząt nie otrzymujących innych witaminów oraz żywionych pełnowartościowo. W serii szczurów, otrzymujących dietę, z której wyłączono W. B dopiero w dniu przeprowadzenia przeszczepień, stwierdzono dodatni wynik u 80% zwierząt.

Co się tyczy witaminu C, to Woodward stwierdził, że u szczurów z sarcomą znajdują się w wątrobie, nerkach i rdzeniu większe ilości kwasu askorbinowego, niż u zwierząt normalnych, nadnercza zawierają natomiast mniejsze ilości substancji o działaniu redukującym. Przy zastrzykiwaniu zwierzętom w tych przypadkach kwasu askorbinowego zawartość Wi. C w poszczególnych narządach oraz w tkance nowotworowej nie ulega zmianie. Stepp i Schröder podają, że tkanka rakowata (doświadczenie przeprowadzono na myszach) zawiera bardzo nieznaczne ilości kwasu askorbinowego. Wydalanie z moczem kwasu askorbinowego (względnie substancji redukujących) przy próbach obciążeniowych Wi. C, przeprowadzanych u chorych z nowotworami, były nieznaczne. Według Boylanda, przy doświadczalnie wywoływanych mięsakach u świnek morskich, przy stosowaniu diety niezawierającej Wi. C zmniejsza się w wątrobie zawartość kwasu askorbinowego. Podawanie kwasu askorbinowego powoduje w tych przypadkach zwiększenie się rezerw Wi. C. Brak witaminu C w diecie (lub podawanie dużych dawek W. A) nie wywiera wpływu na szybkość wzrostu guzów, zarówno przy nowotworach złośliwych jak i niezłośliwych. Autor przypuszcza, że podawanie małych dawek Wi. C może powodować przedłużenie okresu życia zwierząt.

Nadmiar witaminów.

Wyniki prac, które miały na celu sprawdzenie działania dużych dawek witaminów na rozwój nowotworów przedstawiają się następująco:

Matsudaira podaje, że pożywienie obfitujące w witamin A stwarza warunki najpomyślniejsze dla rozwoju nowotworów. Również według Funka, jeśli w ustroju dojrzałym zachodzi niedostateczny lub nie zachodzi rozpad witaminu wzrostu, czynnik ten koncentruje się w pewnych narządach lub tkankach, co może sprzyjać rozwojowi nowotworów. Kuwabara utrzymuje, że duże ilości witaminu A, na ogół, wzmagają odporność przeciwrakową ustroju, należy jednak unikać zbyt dużego dowozu W. A, którego nadmiar w obec-

ności W. B wzmaga rozwój guzów. Według Kuh i Clifforda W. A dostarczany w dawkach dziennych wynoszących ponad 1.000 jednostek działa przyśpieszająco na wzrost nowotworów złośliwych, mniejsze ilości tego witaminu nie wywierają wpływu. Gordonoff i Ludwig, przeprowadzając badania z kulturami tkanki rakowatej i fibroblastami, stwierdzili, że W. A (Vogan) dodawany do pożywki w bardzo znacznym stopniu wzmaga wzrost tkanki.

Caspari i Ottensooser podają, że W. A nie pobudza wzrostu nowotworów, dlatego też w dietach chorych na raka winien być uwzględniany witamin A, jako czynnik wzmagający ogólną odporność ustroju. Imura i Toshiro stwierdzili działanie hamujące tranu, otrzymanego z wątroby surowej (W. A + W. D) na rozwój nowotworów. Według Harde i Kobozieffa częstość występowania raka w generacjach myszy otrzymujących W. A, W. D i wapń jest znacznie mniejsza (z 45,9% zmniejsza się do 12,7% przypadków). Według Dittmara wpływ W. A na rozwój przeszczepianej tkanki nowotworowej ogranicza się tylko do przypadków, w których witamin A jest podawany po uprzednim okresie żywienia niedoborowego; witamin A działa w tych przypadkach hamująco na wzrost guzów. Lustig i Wachtel stosowali leczniczo W. A (injekcje podskórne) przy owrzodzeniach i otrzymywali wyniki dodatnie. Według tych badaczy terapeutyka powyższa nasuwa jednak pewne trudności, gdyż zbyt duże dawki W. A mogą spowodować hiperwitaminozę (niektórzy autorzy utrzymują, że hiperwitaminoza A u ludzi nie występuje).

Kuwabara podaje, że czynnikiem niezbędnym dla rozwoju nowotworów jest witamina B. Dodawanie do pożywienia wyciągów z drożdży powodowało szybszy rozwój choroby, niż działanie wyciągów zawierających W. A. Według Ulezko-Stroganovej wpływ hamujący na rozprzestrzenianie się nowotworów wywiera witamin A, pobudzający i przyśpieszający witamina B. Działanie W. B potęguje się przy jednoczesnym stosowaniu podskórnych zastrzyków 5% roztworu cukru gronowego. Według Matsudaira nadmiar W. B sprzyja rozwojowi raka. Z badań Caspari wynika, że W. B podawana w znacznych ilościach pobudza wzrost raka, nawet w tych przypadkach, kiedy pożywienie nie zawiera działającego na wzrost witaminu A. Gordonoff i Ludwig w kulturach, w których pożywka zawierała większe ilości W. B_1 stwierdzili bardzo silnie wzmo-

żony wzrost tkanki rakowatej. W. B_2 działał słabiej, jednak wzrost był szybszy, niż w kulturach kontrolnych (normalna zawartość witaminów w pożywce).

W związku z powyższym ciekawe są wyniki otrzymane przez Nakahara, który podaje, że wątroba chorych na raka w porównaniu z wątrobą osobników zdrowych zawiera większe ilości witaminy B. Zaobserwowano pozatem, że u szczurów z sarcomą lub carcinomą wątroby znajduje się zaledwie dziesiąta część ilości W. B magazynowanej przez wątrobę szczurów zdrowych, tkanka nowotworowa nie obfituje więc specjalnie w W. B i dla jej wzrostu nie są niezbędne znaczniejsze ilości tej witaminy. Oike podawał królikom pożywienie obfitujące w W. B i w substancje białkowe; zwierzęta te po przeszczepieniu raka padały później, niż otrzymujące pożywienie z dużą ilością tłuszczów i zawierające witaminy lub bez witaminów.

Nadmiar Wi. C, według Hörnera, nie wzmaga rozwoju ognisk raka zaszczepionego myszom. Kunos zastrzykiwał podskórnie Wi. C myszom żywionym mlekiem, chlebem, owsem i stwierdził, że zastrzyki te przyśpieszały jednak rozwój nowotworów, co występowało jeszcze wyraźniej jeżeli i pożywienie obfitowało w witamin C. Pollia nie zgadza się z powyższymi wynikami, utrzymując, że witamin C, dzięki swym własnościom redukującym, w znacznej mierze oddziaływa na odporność ustroju.

Görner, Sumi, Brikker i Lazaris sprawdzali działanie witaminu D. Wykazano, że w spopielonej tkance rakowatej występują zwiększone ilości wapnia, zwłaszcza znacznie zwiększające się w tkance osobników, którym podawano Vigantol (W. D); jednocześnie stwierdzano zmniejszanie się zawartości potasu. Istota działania Vigantolu nie została wyjaśniona i dotychczas nie wiadomo, czy zmiany ilości potasu i wapnia w spopielonej tkance rakowatej następują pod wpływem witaminu D, czy też pod wpływem zawartego w preparacie rozpuszczalnika. Duże dawki W. D wzmagały wzrost nowotworów (Toma-Kuwabara).

Engel, Zagami, Marchesi i Severi przeprowadzili badania wpływu witaminu E na nowotwory złośliwe. Przy zastrzykiwaniu witaminu E nie stwierdzono zmian w rozwoju. Według Zagami niedobór witaminu E nie hamuje wzrostu nowotworów. Badania wykonane przez Marchesi potwierdzają powyższy pogląd. Severi jednak podaje, że dieta niedoborowa w witamin E działa hamująco, nadmiarowa przyśpiesza rozwój carcinomy.

Pożywienie obfitujące wszechstronnie w witaminy, według Villarà, wpływa dodatnio na rozwój nowotworów. Guggisberg wypowiada pogląd, że nadmiar witaminów w pożywieniu można uważać za jeden z czynników jeżeli nie powodujących, to wzmagających rozwój raka. Fraenkel i Géreb badali wpływ pożywienia obfitującego w witaminy A, B, C i D na wzrost sarcomy. Badacze ci wykazali, że u ciężarnych myszy przeciwnowotworowa odporność ustroju zostaje spotęgowana przez działanie diety zawierającej nadmiar witaminów.

Z przytoczonych badań trudno jest wyprowadzać wnioski co do istotnego wpływu witaminów na rozwój nowotworów, a zwłaszcza raka. Według Guggisberga wyniki dotychczasowych prac wskazują, że w każdym razie nowotwory złośliwe nie są objawem hiper — względnie awitaminozy.

Wielu autorów uważa, że zawartość witaminów w pożywieniu przy leczeniu nowotworów może odgrywać dużą rolę i że należy stosować dietę raczej nie obfitującą w witaminy. Według Fraenkela i Géreba najkorzystniejszą dla chorych na raka jest dieta nie zawierająca dużych ilości witaminów, lecz kalorycznie dostateczna. Caspari podaje, że W. B i potas pobudzają wzrost raka i w związku z powyższym pożywienie chorych na raka nie powinno zawierać: szpinaku, pomidorów, roślin strączkowych, kasztanów, migdałów, wątroby, bulionów, herbaty, kakao, natomiast wskazane jest uwzględnianie produktów obfitujących w wapń i magnez. Dieta bezwitaminowa nie jest odpowiednia dla chorych na raka, zwłaszcza np. witamin A winien być dostarczany w dostatecznej ilości.

Według Aulera odpowiednie warunki dla wzrostu nowotworów może stwarzać zarówno pożywienie niedoborowe, jak i nadmiar witaminów, hamująco na wzrost raka działa spożywanie cebuli, porów. selerów, pokrzywy. Badacz ten zaleca dietę mieszaną, z uwzględnieniem mięsa, i ryb oraz ograniczeniem spożycia monosacharydów i przeciwstawia się poglądom Liecka, według którego występowanie nowotworów złośliwych jest coraz częstsze w miarę rozwoju cywilizacji, a bardziej prymitywny tryb życia nie sprzyja powstawaniu carcinomy u człowieka.

Teilhaber przeprowadzał próby leczenia raka za pomocą wyciągów z narządów obfitujących w witaminy, zastrzykiwał wyciągi np. z rdzenia pacierzowego, z grasicy itp.

O wiele jeszcze bardziej skomplikowaną jest sprawa dietetyki i zawartości witaminów w pożywieniu, w związku z profilaktyką nowo-

tworów, brak jest bowiem dostatecznych podstaw doświadczalnych. Według G u g g i s b e r g a w wieku starszym należy wystrzegać się „przewitaminizowania ustroju".

A. P.

NOWSZE PIŚMIENNICTWO.

1. *Auler*. Die Ernährung. 1, 150 (1936). — 2. *Boyland*. Biochem. J. 30, 1221, (1936). — 3. *Caspari*. Zschr. f. Krebsforsch. 43, 255 (1936) — 4. *Dittmar*. Zschr. f Krebsforsch. 44, 73 (1936). — 5. *Guggisberg. H.* Die Bedeutung der Vitamine für das Weib. 191 (1935). — 6. *Gordonoff, Ludwig*. Zschr. f. Krebsforschg. 46, 73 (1937). — 7. *Harde, Kobozieff*. Compt. rend. Soc. biol. 116, 631 (1934). — 8. *Hörner*. Zeitschr. experim. Mediz. 99, 570 (1936). — 9. *Kellie, Zilva*. Biochem. J. 30, 1216 (1936). — 10. *Lustig., Wachtel*. Zschr. f. Krebsforsch. 44, 53 (1936). — 11. *Stepp, Schröder*. Zschr. exper. Mediz. 98, 611 (1936). — 12. *Stocks P.* B. M. J. 4014, 1181 (1937). — 13. *Woodward*. Biochem. 29, 2405 (1935).

M o u r i q u a n d G. Hormones, vitamines, climat et puberté. (Hormony, witaminy, klimat i dojrzewanie). Arch. Hospital. 16, 1 (1938).

Zarówno w okresie dojrzewania, jak w okresie wzrostu somatycznego (poprzedzającym dojrzewanie) zasadniczą rolę odgrywają hormony gonad („gonado-stimuline"), przedniego płata przysadki mózgowej oraz kortyna. Znaczenie hormonów wytwarzanych przez inne gruczoły wewnętrznego wydzielania jest dotychczas mniej zdefiniowane. Prawdopodobnie, obecność w gruczołach dokrewnych witaminów działa dodatnio na sekrecję. Stwierdzono już, że hormony płciowe, kortyna, hormon maskulinizujący(?) należą, podobnie jak i witamin D, do grupy steroli. Witaminy mogą w pewnym stopniu wzmagać działanie hormonów wywierających wpływ na dojrzewanie płciowe.

Przy rozważaniu zagadnień hormonów i witaminów, stanowiących pochodne steroli i wpływu wywieranego przez nie na ustrój w różnych okresach rozwoju, nasuwa się co następuje: w okresie somatycznego wzrostu (od urodzenia do okresu dojrzewania) ze steroli największe znaczenie dla ustroju posiada witamin D, niezbędny dla normalnego rozwoju kośćca. W okresie dojrzewania zasadniczy wpływ wywierają inne pochodne, a mianowicie hormony płciowe (androsteron, follikulina). W okresie następującym po wzrastaniu niezbędne są dla normalnej funkcji ustroju i witamin D (odwapnianie kości, starcza osteoporoza) i hormony płciowe. W działaniu

(w okresie dojrzewania) witaminów i hormonów na poszczególne tkanki i narządy zachodzi korelacja, a zwłaszcza we wpływach wywieranych na ustrój przez hormony gruczołów przytarczycznych i witamin D. Autor podkreśla zależność zachodzącą między występowaniem objawów chlorozy a niedoborami w pożywieniu witaminu C. Normalna funkcja układu nerwowego w okresie dojrzewania uzależniona jest również od wpływów hormonów i witaminów, wśród tych ostatnich najważniejszą rolę odgrywają witaminy B_1 i D, znacznie mniejszą A i C. W związku z funkcją przewodu pokarmowego w tym okresie ważna jest zależność metabolizmu witaminów A i D (możliwe, że również Wi. C) od funkcji wątroby oraz korelacja w działaniu W. B i insuliny na przemianę węglowodanową.

Równowaga hormonalno-witaminowa w ustroju jest niezbędna dla utrzymania odporności ustroju przeciwko chorobom zakaźnym, naruszenie tej równowagi powoduje nie tylko zmniejszenie się ogólnej odporności ustroju, lecz szereg schorzeń o charakterystycznych objawach i asymptomatycznych.

Przy zaburzeniach równowagi hormonalno - witaminowej ustroju (w znaczeniu nieprawidłowej funkcji gruczołów dokrewnych i zaburzeń w przemianie witaminowej) dodatnie działanie może wywrzeć zmiana klimatu. W roku 1932 autor opisał zespół zaburzeń obserwowanych w okresie poprzedzającym i przy dojrzewaniu u niektórych dzieci t. zw. „inadaptés urbains". Wyraźne naruszenie funkcji gruczołów wewnętrznego wydzielania, ani też wyraźne niedobory u tych osobników nie są stwierdzane, jednak występują zaburzenia w asymilacji i objawy intoksykacji. Często w tych przypadkach obserwowana jest intoksykacja po spożyciu jaj, mleka, tłuszczów i innych produktów pokarmowych, występuje nadmierna pobudliwość lub apatia, zaburzenie we wzroście i wadze, rozwój seksualny jest zahamowany, niekiedy jest stwierdzana albuminuria, glikozuria, acetonuria, etc. Zmiana klimatu (wysłanie z miasta na wieś) powoduje poprawę zdrowia, objawy chorobowe ustępują. Klimat nie jest bez znaczenia dla równowagi hormonalno-witaminowej ustroju, zwłaszcza w okresie dojrzewania. Dla osobników z niedofunkcją tarczycy, limfatycznych, osteolimfatycznych, o metabolizmie podstawowym zbyt niskim najbardziej wskazanym jest wyjazd nad morze, natomiast dla dzieci o zbyt szybkim wzroście, związanym z hiperfunkcją przysadki, tarczycy itp. klimat morski nie nadaje się. Na dzieci anemiczne, ze skłonnością do gruźlicy najlepiej wpływa w okresie dojrzewania

klimat górski. Zależność równowagi pokarmowej od klimatu była dotychczas mało uwzględniana, w związku jednk z gospodarką hormonalno-witaminową ustroju czynniki klimatyczne winny być brane pod uwagę.

Jusatz H. J. Vitamine und Immunisierung. (Witaminy i immunizacja). Forsch. der Therapie, 14, 1 (1938).

Wobec stale wzrastającej ilości badań, których wyniki wskazywały, że dostateczny codziennny dowóz z pożywieniem witaminów posiada duże znaczenie dla odporności przeciwinfekcyjnej ustroju, poczęto przy schorzeniach zakaźnych stosować terapeutycznie witaminy w chemicznie czystej postaci. Powyższe znajdowało również swe uzasadnienie w stwierdzaniu objawów hipowitaminoz w okresach poprzedzających schorzenia zakaźne oraz w zaobserwowaniu zwiększonego witaminowego zapotrzebowania przez ustrój przy stanach gorączkowych, przy schorzeniach zakaźnych oraz na skutek wpływów wywieranych przez pewne patogeniczne drobnoustroje przewodu pokarmowego. Terapia witaminowa przy infekcjach ma na celu uzupełnienie niedostatecznych rezerw i zaspokojenie zwiększonego zapotrzebowania, pozostającego w związku ze wzmożoną przemianą. Witaminy są zatem czynnikiem współdziałającym przy utrzymaniu przeciwinfekcyjnej odporności ustroju.

Z dawniejszych badań wiadomo, że ogólne niedobory witaminowe zmniejszają odporność ustroju.

Co się tyczy poszczególnych witaminów ,to autor nie stwierdził, aby witamin A posiadał specyficzne „immuno-biologiczne“ własności, które natomiast wykazuje witamin D. Działanie witaminu D zależy od stężenia podawanych wyciągów; małe i średnie dawki wywierają wpływ dodatni, przedozowanie W. D powoduje zmniejszenie się zdolności ustroju do wytwarzania we krwi przeciwciał. Przy D-hiperwitaminozie zwierzęta nie znoszą normalnie nieszkodliwych zastrzyków małych dawek surowicy końskiej. Witaminy B (znajdujące się w drożdżach) wzmagają działanie witaminu D, jednak same przez się nie posiadają specyficznych własności uodparniania ustroju. W ostatnich czasach najwięcej badań poświęcono znaczeniu witaminu C w lecznictwie. Wiadomo, że przy schorzeniach infekcyjnych wzmaga się zapotrzebowanie na witamin C. Czynnik ten winien być dostarczany ustrojowi w większych ilościach, niż pozostałe witaminy, Hiperwitaminoza C nie powstaje nawet przy bardzo znacznym dowozie Wi. C, gdyż nadmiar Wi. C wydalany jest z ustroju za pośrednictwem nerek. W związku

z powyższym, prawdopodobnie, pozostaje działanie Wi. C, zwiększającego w sposób specyficzny odporność ustroju przeciwko czynnikom powodującym infekcję. Witamin C wywiera wpływ na tworzenie się przeciwciał i jest czynnikiem niezbędnym dla immunizacji ustroju. Wyniki licznych badań wskazują obecnie, że reakcja ustroju zwierzęcego na wprowadzenie parenteralnie obcych, o charakterze antygenów, substancji, jest zależna od zawartości w ustroju Wi. C, względnie substancji redukujących. W przypadkach zmniejszenia się odporności ustroju na skutek hipowitaminozy C, najszybszy efekt terapeutyczny osiągnąć można przez dowóz parenteralnie Wi. C. W ogólnej terapii schorzeń zakaźnych winny być stosowane hormony nadnerczy, oraz zawierające kwas askorbinowy, względnie obfitujące w witamin C — soki z owoców.

Guilbert, Miller, Hughes. The minimum vitamin A and carotene requirement of cattle, sheep and swine. (Minimum zapotrzebowania witaminu A i karotenu u bydła, owiec i świń). J. Nutr. 13, 543 (1937).

Minimum dziennego zapotrzebowania W. A u bydła, owiec i świń wynosi 6-8 mikrogramów, minimum dziennego zapotrzebowania karotenu 25-30 mikrogramów na kilogram żywej wagi.

De N. K. The possible use of red-palm oil in supplementing the vitamin-A activity of common vegetable oils. (O możliwości zwiększania zawartości witaminu A w zwykłych olejach roślinnych za pomocą dodawania oleju palmowego). Indian. J. med. Res. 25,11 (1937).

Autor uważa za wskazane dodawanie oleju palmowego do tłuszczów pochodzenia roślinnego, stosowanych do przygotowywania potraw. Dodając 6—12% oleju palmowego do olejów roślinnych, można zwiększać w nich zawartość prowit. A. Gram oleju palmowego zawiera 30—70 γ karotenu, a więc 1—3 razy tyle, ile wynosi przeciętna zawartość karotenu w dobrym maśle.

Scheunert A, Wagner K. H. Weitere Untersuchungen über einen angeblichen Synergismus zwischen Vitamin B_1 und Vitamin A. (Dalsze badania synergizmu witaminy B_1 i witaminu A). Hoppe-Seylers Zsch. 256, 2, 3 (1938).

Do badań użyto szczurów w okresie wzrostu. Stwierdzono, że przy włączaniu do pożywienia nawet bardzo znacznych ilości wita-

miny B_1, zopotrzebowanie ustroju na witamin A nie ulega zmianie. Autorzy pracy wypowiadają pogląd, że pomiędzy witaminami A i B_1 nie zachodzi synergizm ani antagonizm.

Westenbrink, Goudsmit. Ueber die Zusammenhang zwischen Aufnahme und Ausscheidung von Aneurin beim gesunden Menschen. (Zależność pomiędzy pobieraniem i wydalaniem aneuryny przez ustrój zdrowego człowieka). Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 81, 4056 (1937).

Ustrój ludzki, przy normalnym pożywieniu wydala dziennie 70-30 mg. aneuryny. Przy podawaniu dziennie 3 mg. aneuryny wydalanie zwiększa się do 600 mg.; w okresie pierwszych 24 godzin ustrój pozbywa się około 15% pobranej witaminy, w ciągu następnych 24 godzin wydalanie nie jest zwiększone. Wydalanie jest jednakowe przy podawaniu aneuryny per os lub też w postaci zastrzyków śródmięśniowych.

Morgan A. F., Cook B. B., Davison H. G. Vitamin B_2 deficiencies as affected by dietary carbohydrate. (Objawy awitaminozy B_2 przy włączaniu do diety różnych węglowodanów). J. Nutrit. 15, 27 (1938).

Badania przeprowadzono na szczurach. Występowanie awitaminozy B_2 u szczurów pozostaje w związku z brakiem trzech czynników: 1) flawiny, 2) W. B_6, 3) t. zw. „Filtrate Factor". Do diety włączano laktozę, skrobię z kukurydzy, lub cukier trzcinowy. Stwierdzono, że przy diecie zawierającej większe ilości laktozy dla normalnego wzrostu zwierząt niezbędny jest „Filtrate Factor". W przypadkach w których zawartość laktozy w pożywieniu nie wynosiła 30%, występowała u szczurów katarakta, którą leczono podawaniem flawiny, W. B_6 oraz „Filtrate Factor". U szczurów otrzymujących pożywienie zawierające skrobię z kukurydzy — stwierdzono dermatitis i ubytek na wadze, katarakta nie występowała. Szczury na diecie z dodatkiem cukru trzcinowego wykazywały bardzo wyraźne objawy awitaminozy B_2. Z powyższego wynika, że cukier trzcinowy nie zawiera flawiny, W. B_6, ani też „Filtrate Factor", natomiast w skrobi kukurydzy ten ostatni czynnik znajduje się (w niewielkiej ilości), względnie przy podawaniu zwierzętom pożywienia zawierającego skrobię „Filtrate Factor" może wytwarzać się w przewodzie pokarmowym.

Scheunert A. Petzold R. Untersuchungen über Beziehungen der Hundestaupe zu Vitaminmängeln. (Badanie zależności pomiędzy występowaniem nosówki i niedoborami witaminów). „Tierernährung“ 9, 147 (1937).

Ciężarnym sukom w ostatnich dniach ciąży oraz w okresie laktacji włączano do pożywienia naświetlane drożdże. Niezależnie od podawania lub też niedodawania drożdży do diety w późniejszym okresie stwierdzono, że szczenięta były odporne na zakażenie nosówką. Dalszą serię badań przeprowadzono na młodych psach. W okresie poprzedzającym infekcję włączano do pożywienia drożdże, podawano duże dawki witaminy B_1 lub tran. W wyniku nie stwierdzono uodpornienia zwierząt przeciwko nosówce.

Skarżyński B. Badania spektrograficzne nad macierzystymi związkami witaminu P. Rozprawy Wydz. Mat. Przyr. Polskiej Akademii Umiejętności 71. Dz. A. (1938).

Praca miała na celu scharakteryzowanie najważniejszych typów związków flawonowych z punktu widzenia ich cech widmowych. W wyniku przeprowadzonych badań autor stwierdził, że: „1. Widmo pochłonne światła pozafiołkowego alkoholowych roztworów flawonów cechuje się dwoma smugami, jedną w długofalowej części widma (między 2900-3800 Å) — smuga I, drugą w odcinku odpowiadającym falom krótszym (między 2300 a 2800 Å) — smuga II. Ten charakter widma pochłonnego uwarunkowany jest strukturą układu benzopyronowego i wyraźnie zaznacza się już w widmie chromonów. 2. Wprowadzenie grup OH w układ flawonowy wpływa w większości wypadków batochromowo na smugę I. Najwyraźniej zaznacza się przesunięcie smugi I ku czerwieni w obecności grup OH w położeniu 3 i 4. Przesunięcie smugi I ku długofalowej części widma wzrasta z ilością grup OH. Smuga II ulega przesunięciu ku czerwieni w obecności grupy OH w położeniu 5,6 lub 8,3. Grupa OH w położeniu 3 przesuwając w widmie pochłonnym smugę I ku części długofalowej widma, w wielu wypadkach powoduje ponadto pojawienie się dodatkowej smugi przy długości fal ca 3100 Å. Wszystkie 3-oksy-flawony czyli flawonole bez względu na rozmieszczenie pozostałych podstawników wykazują mniej lub więcej zaznaczone te cechy widma: smuga I zawsze znacznie przesunięta ku części długofalowej widma, przy długości fal około 3100 Å często wzmożona absorpcja. Wszystkie flawonole dają widmo pochłonne o większej rozpiętości przestrzeni między obiema smugami niż w widmie flawonów. 4. Eteryfikowanie grup OH w położeniu 5,

6, 7, 2' i 3' nie zmienia widma odpowiednich oksy-flawonów. Eteryfikowanie grupy OH przy C_4, w wielu wypadkach wywiera wpływ hipsochromowy na smugę I. Eteryfikowanie grupy OH, znajdującej się w położeniu 3, zmienia zasadniczo charakter widma, cofając smugę I w kierunku fal krótkich i przywracając pierwotny charakter widma flawonu. 5. Acetylowanie grup OH układu flawonowego odbiera tym grupom własności auksochromowe lub też nadaje drobinie nowe spektralne cechy".

Z zebranego materiału wynika możliwość zastosowania pomiarów widma flawonów dla wykrywania i identyfikowania tych ciał oraz ilościowego oznaczania.

Wachholder K., Hamel P. Ueber die Vitamin C-Bilanz des Menschen. I. II. III. IV. Mitteilung. (O bilansie witaminu C u człowieka). (Komunikat: I, II. III. IV). Klin. Wschr. 16, 10 (1937) 16, 32 (1937); 16, 50 (1937); 17, 1 (1938).

Badania miały na celu sprawdzenie zapotrzebowania Wi. C u człowieka w zależności od wykonywanej pracy (zawodu), uprawianych sportów itp. Dla ustroju nie są niezbędne takie ilości witaminu C, które zapewniają całkowite wysycenie. Optymalna dzienna dawka Wi. C w pożywieniu człowieka dorosłego (wiek 18-50 lat) winna wynosić 50 mg. Zapotrzebowanie Wi. C u kobiet jest o 10-20% mniejsze.

Kasahara, Kawashima. Die Resorption des Vitamin C durch die Haut. (Wchłanianie witaminu C przez skórę) Klin. Wschr., I, 135 (1937).

Do maści Wilsona dodawano 30% kwasu askorbinowego i przez 20 minut wcierano w skórę na piersiach kobiety, będącej w okresie laktacji; stwierdzono zwiększanie się zawartości Wi. C w mleku.

Góth A. Vitamin C-Stoffwechsel in pathologischen Fällen. (Metabolizm witaminu C w stanach patologicznych). Vit. Zschr. 7, 3/4 (1938).

Następstwem braku witaminu C w pożywieniu jest gnilec. W praktyce o wiele częściej od awitaminozy spotyka się hipowitaminozę C. Przyczyny t. zw. absolutnych hipowitaminoz stanowią niedobory w diecie, zaburzenia w resorbcji, antagonistyczne działanie innych składników pożywienia, natomiast t. zw. względne hipowitaminozy powstają na skutek wzmożonego zapotrzebowania w ustroju w okresach intensywnego wzrostu, ciąży itp.

Autor opracował modyfikację metody Harris-Jezler-Niederbergera, która umożliwia rozpoznawanie hipowitaminozy C. Badany osobnik przez dwa dni otrzymuje dietę nieobfitującą w witamin C, trzeciego dnia oznacza się zawartość Wi. C w moczu (z 24 godz.), czwartego dnia rano podaje doustnie 150—300 mg Wi. C (dzieciom 50—100 mg.), w przypadkach zaburzeń w resorbcji Wi. C wprowadza się przy pomocy injekcji domięśniowych lub dożylnych; piątego dnia podaje się również Wi. C i sprawdza jaką ilość Wi. C ustrój wydala. Kwas askorbinowy oznacza się metodą miareczkową z zastosowaniem dwuchlorofenolo-indofenolu (wkrapla się mocz do roztworu dwuchlorofenolo-indofenolu). Metoda ta pozwala na oznaczanie 0,01 mg. Wi. C, błąd nie przewyższa 10%.

Autor stwierdził: 1) przy sztucznie wywołanym podwyższeniu ciepłoty — nie powstaje hipowitaminoza C, 2) przy allergii nie wzmaga się zapotrzebowanie ustroju na Wi. C, działania leczniczego kwasu askorbinowego w tych przypadkach nie stwierdzono, 3) przy krwotokach kwas askorbinowy wywierał wpływ dodatni tylko wtedy, o ile występowała jednocześnie hipowitaminoza C.

Kielanowski T. Przyczynek do zagadnienia hipowitaminozy C w gruźlicy. Polsk. Gaz. Lek. 7 (1939).

Autor zajął się zagadnieniem hipowitaminozy C u chorych na gruźlicę, leczonych w Akademickim Domu Posanatoryjnym „Opieki Zdrowotnej“ we Lwowie. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdził u studentów chorych na gruźlicę wyraźną hipowitaminozę C. Hipowitaminoza była wyraźniejsza w marcu niż w czerwcu, stopień jej nie był zależny od postaci gruźlicy. Podawanie doustnie syntetycznego kwasu l—askorbinowego powodowało zwiększanie się rezerw Wi. C w ustroju. U większości chorych wystąpiła w ciągu miesiąca po wyrównaniu hipowitaminozy C poprawa samopoczucia, łaknienia oraz przyrost wagi.

Pfleger, Scholl. Diabetes und Vitamin C. (Cukrzyca i witamin C). Wien. Arch. inn. Mediz. 31, 219 (1937).

Stwierdzano u diabetyków objawy hipowitaminozy C. Jednoczesne stosowanie insuliny i Wi. C wzmagało działanie insuliny na przemianę węglowodanową, podawanie wyłącznie Wi. C nie wywierało wpływu na zawartość cukru we krwi i w moczu. Badania przeprowadzone w celach porównawczych na osobnikach zdrowych dały

podobne wyniki. W związku z powyższym należałoby zwrócić uwagę, aby diabetykom, których dieta zwykle nie obfituje w Wi. C, były podawane niezbędne ilości tego witaminu.

K n a p p A. W. *La vitamin D dans les matières alimentaires. Une discussion de politique sanitaire. (Witamin D w produktach żywnościowych. Rozważania z dziedziny polityki sanitarnej).* Hygiène Aliment. XXVI, 367 (1938).

Zawartość witaminu D w następujących produktach wynosi:

Tran fletanowy	2.000—4.000	jednostek	mn.	w gramie
„ wątłusza	60— 300	„	„	„
Łosoś	1,9—8	„	„	„
Żółtko jaja	1,5—5	„	„	„
Masło	0,2—4	„	„	„
Ser	0,3	„	„	„
Wątroba wołowa	0,47	„	„	„
„ wieprzowa	0,44	„	„	„
„ barania	0,17	„	„	„
„ kurza	0,55	„	„	„
Śmietanka	0,50	„	„	„
Mleko	0—0,4	„	„	„
Ostrygi	0,06	„	„	„

Wątroba cielęca, wątroba gęsia, słonina, tłuszcz wielorybi, oleje roślinne nie zawierają W. D. W większości produktów roślinnych witamin D nie występuje, wyjątek stanowią ziarna kakaowe. Produkty pochodzenia zwierzęcego zawierają na ogół niezbyt duże ilości W. D. Zwiększać zawartość W. D w ustroju można w dwojaki sposób: 1) przez zadziałanie promieniami ultra-fioletowymi, 2) przez dostarczanie produktów obfitujących w W. D. Przeciętne zapotrzebowanie dziennie na W. D u człowieka dorosłego wynosi 500 jedn. mn. Zapotrzebowanie W. D u kobiet ciężarnych i karmiących jest znacznie większe.

Dalsze rozważania autora pracy odnoszą się do warunków angielskich. Biorąc pod uwagę, że przeciętny Anglik spożywa codziennie następujące produkty pokarmowe, zapewniające dowóz witaminu D: 0,57 litra mleka (0,1 jedn. mn. w gramie) co odpowiada 114 jedn. mn. W. D; 1 jajko (przeciętnie 3 jedn. mn. w gramie żółtka) = 54 jedn. mn. W. D; 1,5 uncji masła (1 jedn. mn. w gramie) = 42 jedn. mn., co razem wynosi 210 jedn. mn. W. D; można stwierdzić, że codzienne pożywienie Anglika nie pokrywa zapotrzebowania ustroju na W. D.

Źródłem W. D dla dziecka (w okresie do roku życia) jest mleko, spożywane w ilości 1/4 litra dziennie, co odpowiada 57—114 jedn. mn. W. D. Ponieważ dla zapobiegnięcia krzywicy u dziecka dawka minimalna wynosi 135—750 jedn. mn. W. D dziennie, dzieci w Anglii pozbawione są wystarczającego dowozu W. D w pożywieniu. Ilości W. D, które mogą być syntetyzowane w skórze pod wpływem naświetlanie, nie są dokładnie znane, w każdym razie, w warunkach klimatu umiarkowanego są zbyt małe dla pokrycia zapotrzebowania ustroju człowieka.

Szereg produktów żywnościowych zawierających prowitaminy D pod wpływem naświetlania staje się bogatym źródłem W. D. Wobec trudności technicznych związanych z naświetlaniem szeregu produktów i wobec różnych wyników naświetlań, zachodzi konieczność wyboru produktu, którego dodatek do codziennej racji pokarmowej zapewniałby dostateczny dowóz W. D. Cel powyższy możnaby osiągnąć przez podawanie mleka, w którym zawartość W. D można zwiększyć przez: 1) naświetlanie krów, 2) naświetlanie mleka, lub 3) naświetlanie paszy krów.

Z. K.

The consumption of meat (Spożycie mięsa). Internat. Rev. Agriculture. 28, 397 E (1938).

W ostatnim stuleciu spożycie mięsa zwiększyło się. Do roku 1870 eksportowano z Ameryki i z Australii tylko skóry bydlęce i tłuszcz, następnie poczęto jednak wywozić (do Europy) również mrożone mięso. Poglądy wygłaszane w połowie ubiegłego stulecia przez wielu badaczy, z *Liebigem, Moleschottem* i *Playfairem* na czele, przyczyniły się do wzmożenia spożywania mięsa. *Liebig* utrzymywał, że mięso jest „najszlachetniejszą częścią składową pożywienia i jedynym źródłem siły mięśni".

Obecnie największe ilości mięsa (1—2,5 kg. dziennie na głowę) spożywane są przez mieszkańców krajów północnych, prowadzących prymitywny tryb życia. Znaczne spożycie mięsa jest również w krajach, w których jest rozpowszechniona hodowla bydła. W Argentynie spożycie mięsa na głowę rocznie wynosi 121 kg., w Nowej Zelandii — 104 kg., w Australii — 92 kg. Narody europejskie przeciętnie spożywają na głowę 30—60 kg. mięsa rocznie. Spożycie w Anglii wynosi 60 kg., w Rosji, Polsce, Rumunji i Italii 16—23 kg. Cyfry powyższe winny być przyjmowane jednak z zastrzeżeniem, gdyż

przeciętnie spożycie mięsa waha się w szerokich granicach w zależności od klimatu, uprzemysłowienia, stopy życiowej itp. Arabowie spożywają zaledwie 3—10 kg. mięsa rocznie na głowę.

W krajach europejskich, w ostatnich czasach spożywają stosunkowo więcej mięsa biedniejsze warstwy ludności, natomiast ludność zamożniejsza ogranicza w diecie ilości mięsa ze względów zdrowotnych. Prawdopodobnie, w związku z rozwojem hodowli i popularyzacją nauk weterynaryjnych, mięso będzie coraz dostępniejsze i ogólne spożycie tego produktu będzie stale zwiększać się.

Nowe wydawnictwa. — Publications récentes.

BREDERECK H., MITTAG R. *Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung. Erster Teil. Ergebnisse der Vitamin-und Hormonforschung.* Leipzig. Hirzel S. 1938.

Po ogólnym wstępie, w I części książki autorzy omawiają szczegółowo witamin A, witaminy grupy B (obszerniej B_1 i B_2), witamin C, D oraz E. Ponadto, podane są krótkie opisy własności witaminów H, J, K i P. Najobszerniej zostały uwzględnione wiadomości dotyczące technicznych metod otrzymywania witaminów.

W drugiej części omówiono hormony płciowe męskie: androsteron, trans-dehydroandrosteron, testosteron i adrenosteron (z uwzględnieniem metod wyodrębniania oraz budowy technicznej i syntezy) oraz hormony płciowe żeńskie: oistron, oistradiol, oistriol, ekwilinę, ekwileninę, hippulinę i dwuhydroekwileninę. W następnych rozdziałach zebrano szereg wiadomości o progesteronie, pochodzeniu hormonów płciowych, insulinie, adrenalinie, kortynie, tyroksynie, hormonach przytarczyczek i przysadki, grasicy i szyszynki, o hormonach serca, o czynniku przeciwdziałającym anemii złośliwej (znajdującym się w wątrobie) oraz hormonach roślinnych.

MELLANBY E., RUZICKA L. *Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung. B. 2.* Akademische Verlagsgesellschaft M. B. H. Leipzig. 1939.

Poszczególne rozdziały dzieła opracowane zostały przez różnych autorów. Rozdział I p. t. „Witaminy i próchnica zębów“ opracowali *M. Mellanby* i *J. D. King.* Oprócz wiadomości ogólnych

o W. D, autorzy uwzględnili zagadnienie znaczenia witaminu D w związku z zapobieganiem i leczeniem próchnicy. W następnym rozdziale napisanym przez *H. Brockmanna* — „Chemia przeciwrachitycznego witaminu“ zostały dokładnie omówione prowitaminy D, witaminy D_2, D_3 i D_4 oraz inne substancje działające przeciwkrzywicowo, o nie zbadanej dotychczas budowie chemicznej. Ponadto, autor podaje metody oznaczania W. D, z uwzględnieniem testów biologicznych oraz metod chemicznych (kolorymetrycznych) i fizyko-chemicznych. Jako trzeci zamieszczono referat *E. Romingera* — „Fizjologia i patologia witaminu D“. Oprócz szczegółowych wiadomości o klinicznych objawach awitaminozy D, krzywicy doświadczalnej u zwierząt oraz hiperwitaminozie D, autor stara się wyjaśnić mechanizm działania witaminu D, zależność działania tego czynnika od innych witaminów oraz hormonów, uwzględnia niespecyficzne wpływy, które mogą być wywierane na ustrój przez W. D. Następna praca p. t. „O chemizmie kwasu askorbinowego (witaminu C)“ napisana została przez *W. N. Hawortha.* W piątym rozdziale „O znaczeniu fizjologicznym manganu i innych składników, których w ustroju znajdują się tylko ślady“ *G. Bertrand* podaje dotychczasowe wyniki badań w tym zakresie. *J. W. Cook* jest autorem pracy szóstej „O chemicznych i biologicznych własnościach substancji wywołujących raka“, w siódmym rozdziale — „Zależność pomiędzy hormonami płciowymi i występowaniem raka“ *A. Lacassagne* zreferował obszernie badania i obserwacje dotyczące działania hormonów oestrogenicznych oraz podał wiadomości o wpływach wywieranych przez progesteron i męskie hormony płciowe. Ósma praca nosi tytuł „Chemia i sekrecja insuliny (autorzy: *B. A. Houssay* i *V. Deulofeu),* w rozdziale następnym „O fizjologii i chemii roślinnych hormonów wzrostu“ *J. A. Haagen-Smit* zapoznaje nas z własnościami i mechanizmem działania czynników wzrostu i hormonów roślinnych. Laureat Nagrody Nobla — *P. Karrer* jest autorem rozdziału dziesiątego — „Chemia flawin“, w którym opisuje historię wykrycia W. B_2 i laktoflawiny, własności chemiczne, fizyczne i biologiczne laktoflawiny i innych flawin. Na zakończenie zamieszczono w omawianym dziele pracę *V. Korenchevsky'ego* o hormonach płciowych męskich i żeńskich.

SEITZ F. *Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung. Zweiter Teil. Darstellung von Vitaminpräparaten.* Wyd. Hirzel S. Leipzig. 1939.

Autor podaje ogólne wiadomości o witaminach oraz zbiór praktycznych metod otrzymywania wyciągów o dużej aktywności i wyodrębniania czynników dopełniających. Książka zawiera szczegółowy spis, według patentów, preparatów witaminowych wyrabianych w 19 państwach, między innymi, i w Polsce.

Redakcja otrzymała: — Publications obtenues par la Rédaction:

Archives Hospitalières. (Red. Dir. M. Delort). 1938.

Biuletyn Oddziału Warszawskiego Związku Lekarzy Państwa Polskiego (Red. Dr. A. Świszcz). Nr 2, 1939.

Kosmos. (Red. Prof. Dr. St. Kulczyński). T. LXIII. Z. III, IV. 1938.

Medycyna Praktyczna. (Red. Dr. Med. K. Bross) Z. I. R. XII. 1930.

Nutrition Abstracts and Reviews. The Aberdeen University Press. Vol. 8, No 1, 2, 3. 1938.

Pediatria Polska. (Red. Dr. M. Wierzbowska). T. XVIII. Nr 11—12. 1938; T. XIX. Nr 1. 1939.

Przegląd Antropologiczny. (Red. Prof. Dr. A. Wrzosek). T. XII. Z. III, IV. 1938.

Ruch Przeciwgruźliczy. (Red. Dr. L. Węgrzynowski). R. V. Z. 11, 12. 1938; R. VI. Z. 1, 2. 1939.

Wiadomości Terapeutyczne. (Red. Mgr. S. Sabiniewicz). R. IX. Nr 11. 1938; R. X. Nr 1, 2. 1939.

Warszawskie Czasopismo Lekarskie. (Red. Dr. Z. Srebrny). Nr 45, 46, 47, 48. 1938. Nr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. 1939.

Życie Młodych. (Red. Dr. E. Hryniewicz). R. VII/I. Nr 12, 13. 1938.

Achmatowicz O. „Strychnine and brucine. Part XXXVIII. Exhaustive methylation of N(b)-MethylchanoDihydroneoStrychnidine and its dihydro-derivative". J. Chem. Soc. 280 (1938).

Achmatowicz O., Dybowski C. „Strychnine and brucine. Part XXXIX. Final stages of the Hofmann degradation of dihydrostrychnidine-A. Elimination of trimethylamine and isolation of desaza-strychnidine-B." J. Chem. Soc. 281 (1938).

Achmatowicz O., Dybowski C. „Strychnine and brucine. Part. XL. A note on the Hofmann degradation of dimethyl-des-brucidine". J. Chem. Soc. 282 (1938).

Achmatowicz O., Lindenfeld K. „O katalitycznym uwodornieniu czwartorzędowych soli amoniowych". Roczn. Chem. 18 (1938).

Achmatowicz O., Lindenfeld K. „O produktach chlorowania β-metylonaftalenu". Roczn. Chem. 18 (1938).

Achmatowicz O., Raciński B. „Przyczynki do poznania budowy womicyny. O wyczerpującym metylowaniu dwuhydrowomicydyny". Roczn. Chem. XVIII, 315—335 (1938).

Achmatowicz O., Robinson R. „Strychnine and brucine. Part XXXVII. Conversion of dihydrostrychnidine-D into dihydrostrychnidine-A". J. Chem. Soc. 279 (1938).

Achmatowicz O., Uzięblo Wł. „Alkaloidy widłaka babimoru (Lycopodium Clavatum L). Roczn. Chem. 18 (1938).

Begnesco F. „Recherches sur le temps employé par les abeilles pour recolter l'eau". Ann. Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie VI, 199 (1937).

Begnesco F. „Forficula Auricularia (Perce-oreilles)". Ann. Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 206 (1937).

Bukin V. N. „Witaminy". T. II, Leningrad. (1937).

Contesco D., Vlădesco D., Stefănesco C. „Contribution à l'étude des moutons Karnabat". Ann. Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 82 (1937).

Dembowska W. S. „Körperreorganisation von Stylonychia mytilus beim Hungern". Arch. für Protistenkunde. 91, 1 (1938).

Dinulesco G. „Contribution à l'étude des hypodermes en Roumanie". Ann. Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 212 (1937).

Dimitriu M. „Contribution à l'étude de la nourriture de sterlets (Acipenser Ruthenus L.) du Danube". Ann. L'Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 265 (1937).

Drummond J. C. „Le régime et la reproduction considérés dans leur rapport avec les vitamines B et E". Rapp. du II Congr. Intern. de la Soc. Sc. d'Hyg. Aliment. (1938).

Drummond J. C. „The fat-soluble vitamins". Ann. Rev. of Biochem. VII (1938).

Drummond J. C., Hoover A. A. „Studies on vitamin E (Tocopherol)". Biochem. J. XXXI, 10, 1852—1860 (1937).

Drummond J. C., Finar I. L. „Muconic acid as a metabolic product of benzene". Biochem. J. XXXII, 1, 79—84 (1938).

Drummond J. C., Baker A. Z. Wright M. D., Marrian P. M., Singer E. M. „The effects of life-long subsistence on diets providing suboptimal amounts of the „vitamin B complex". J. of Hyg. XXIII, 3 (1938).

Gedroyć M., Otolski S. „O właściwościach przeciwkrzywicowych niektórych związków fosforowych mineralnych i organicznych ze szczególnem uwzględnieniem inozytofosforanów". Arch. Chem. i Farm. III (1936).

Göthlin G. Fr. „Relation entre le fonctionnement et la structure des éléments nerveux". Upsala Läkareförenings Förhandlingar. 22, 501 (1938).

Göthlin G. Fr. „Untersuchungen über Kapazität, Isolationswiderstand, Leitungswiderstand und Propagationsgeschwindigkeit für elektrische Stromstösse bei den Nervenfasern im Corpus callosum des Rindes". Arch. ges. Physiol. 131, 133 (1938).

Göthlin G. Fr. „L'Hypothèse du câble et l'idée d'une plus grande vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les grosses fibres nerveuses que dans les fibres plus fines. (1938).

v. *Góth A.* „Vitamin C-Stoffwechsel in pathologischen Fällen". Zschr. Vit. 7, 3/4 (1938).

Gryszkiewicz-Trochimowski E., Otolski S. „O nowym związku znieczulającym". Arch. Chem. i Farm. III (1937).

Gryszkiewicz-Trochimowski E., Otolski S. „O gwajakolosulfonianach organicznych". Arch. Chem. i Farm. III (1937).

Hamel P. „Ueber die Vitamin C-Bilanz des Menschen". Klin. Wschr. 16, 32, 1105/1110 (1937).

Iwanow N. N., Bukin W. N. „Problema witaminow". Leningrad. (1937).

Iwanow N. N. „Sbornik rabot po biochimii kulturnych rastienij". Leningrad. (1936).

Jusatz H. J. „Vitamine und Immunisierung". Fortschritte der Therapie 14, 12, (1938).

Kołodziejska Z., Szczygieł A. „Tablice witaminów". Zdrow. Publ. (1939).

Kołodziejska Z., Duszyńska J. „Wpływ zjełczałych tłuszczów na narządy płciowe u szczurów". Medycyna. 21 (1938).

Lazăr V. Étude anatomique et histologique de l'appareil des races Mangalitza et York". Ann. L'Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 169 (1937).

Logaras G., Drummond J. C. „Vitamin A and the Thyroid". Biochem. J. XXXII, 6, 964 (1938).

Lunde G. „Nährwert und Vitamingehalt von Fischkonserven". Die Fischwaren-und Feinkost-Industr. 8, 9, 111/2 (1937).

Lunde G. „Vitamininnholdet i friske og hermetiske naeringsmidler". Tidsskrift for Den norske laegeforening. 18 (1938).

Lunde G. „Fiskeforing og vitamin B_1". Norsk Pelsdyrblad. 2 (1939).

Lunde G., Lie J. „Vitamin C in Meeresalgen". Hoppe-Seyler's Zschr. 3—6, 254 (1938).

Lunde G., Kringstad H. „Vitamin B-faktorer i rogn og fiskelever". (1938).

Lunde G., Kringstad H. Ueber die für die normale Entwicklung von Haut und Pelz notwendigen Faktoren im Vitamin B-Komplex. „Avhandlinger Utgitt av Det Norske Videnskaps-Akademi i Oslo I. Mat.-Naturv. Klasse. 1 (1938).

Lunde G., Kringstad H., Olsen A. „Untersuchungen über den Gehalt an Vitamin B_1 und B_2". Avhandlinger Utgitt av Det Norske Videnskaps-Akademi i Oslo I. Mat. Naturv. Klasse. 7 (1938).

Marxer A., Müller J. X. „Variations expérimentales de la teneur du foie en Vitamine C sous l'influence des vitamines". Zschr. Vit. 7, 3/4 (1938).

Marxer A., Müller J. X. „Variations expérimentales de la teneur du foie en Vitamin C". Zschr. Vit. 7, 3/4 (1938).

Mauch A., Stefănesco C., Brătesco J. „Étude comparative des différentes méthodes de determination de la finesse des laines". Ann. Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie VI, 149 (1937).

Minkowski M. M. „L'anatomie pathologique de l'épilepsie". La Revue Neurolog. 4 (1935).

Minkowski M. „Współczesne warunki kulturalno-społeczne a nerwice". Warsz. Czas. Lek. XIII, 29—32 (1936).

Minkowski M. „Uwagi ogólne o mowie i afazji". (1929).

Moldoveano G. „Étude comparative sur la conformation corporelle des différentes races de chevaux de Roumanie". Ann. L'Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie". VI, 9 (1937).

Moldoveano G., Medvighi T. „Mesures de croissance sur le cheval Ghidran de Roumanie". Ann. L'Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 43 (1937).

Mouriquand G. „Le rein dans les avitaminoses et les dystrophies par carence". Rapp. prés. au Congrès de L'Insuffisance Rénale. (1938).

Mouriquand G. „Hormones, vitamines, climat et puberté". Arch. Hospit. 16 (1938).

Muszyński J. „Ziołopisarze i botanicy polscy XVI wieku". (1939).

Moss A. R., Cuthbertson W. F. J., Danielli J. F., Drummond J. C. „Further observations on vitamin-E". J. of the Soc. of. Chem. Ind. LVII, 133—136 (1938).

Odaisky N., Constantinesco E. „Recherches sur la fermentation du fromage dit „Cascaval". Ann. L'Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 192 (1937).

Olbrycht T. „Zakiszanie pasz soczystych w zbiornikach z hydraulicznym zamknięciem". Życie Roln. (1938).

Olbrycht T. „Państwowa i samorządowa organizacja hodowli zwierząt we Francji". Rolnik. (1938).

Olbrycht T. „Die künstliche Besamung der Haustiere". Internat. Tierärztl. Kongress. (1938).

Otolski S. „Rozwój polskiego przemysłu farmaceutycznego". Warsz. Czas. Lek. XV, 42 (1938).

Otolski S. „Z badań nad związkami inozytofosforowymi V. Inozytofosforan miedzi i inozytofosforan miedziowo-etyleno-dwuaminowy" Arch. Chem. i Farm. (1937).

Otolski S. „Własności biologiczne gwajakolosulfonianów organicznych". Arch. Chem. i Farm. III (1937).

Otolski S. „Z badań nad związkami inozytofosforowymi IV. Inozytofosforan bizmutu". (1938).

Otolski S. „Z badań nad związkami inozytofosforowymi manganu". (1938).

Rafiński T. „O możliwości zastosowania zmodyfikowanej metody oznaczenia kwasu askorbinowego we krwi (N. Berend i M. Fischer) jako mikrometody". Polsk. Gaz. Lek. XVII, 28 (1938).

Rudolf Z. „Planowanie wsi a zdrowie publiczne". Now. Społ. Lek. 13—14. (1938).

Runge St. „Próby zapobiegania i leczenia niektórych chorób zakaźnych zwierząt dom. za pomocą swoistych bakteryjnych anionów. (1939).

Russov Gh. „Contribution à l'étude de l'extérieur et de la croissance de l'Acipenser Ruthenus L". Ann. L'Inst. Nation. Zootechnique de Roumanie. VI, 248 (1937).

Scheunert A., Petzold R. „Untersuchungen über Beziehungen der Hundestaupe zu Vitaminmängeln". Tierernährung. 9, 147 (1937).

Scheunert A., Wagner K. H. „Weitere Untersuchungen über einen angeblichen Synergismus zwischen Vitamin B_1 und Vitamin A". Hoppe-Seyler's Zschr. 2, 3, 256 (1938).

Słonimski P. „Experimentalle Untersuchungen über den Einfluss von Vitamin C (1-Askorbinsäure) auf die Bildung von roten Blutkörperchen und Melanophoren bei Amphibienembryonen". Arch. f. exp. Zelloforsch. XXII (1938).

Shmidt A. A. „Witaminnyje koncentraty". Leningrad. (1935).

Schmidt A. A. „Witaminy w tieorii i praktikie". 2. Leningrad. (1937).

Wachholder K. „Ueber die Genauigkeit der Ascorbinsäurebestimmung im Harn mittels der Methylenblaumethode". Klin. Wschr. 47, 1661/1662, 17 (1938).

Wachholder K. „Ueber die Vitamin C-Bilanz des Menschen". Klin. Wschr. 1, 5/11, 17 (1938).

Wachholder K. „Ueber ein eigenartiges Verhalten des Harnreduktionswertes bei Belastug mit Vitamin C". Klin. Wschr. 43, 1517/1518, 17 (1938).

Wachholder K., Hamel P. „Ueber die Vitamin C-Bilanz des Menschen". Klin. Wschr. 50, 16 (1937).

Wachholder K., Nehring K. Ueber den Vitamin-C-Gehalt verschiedener Kartoffelsorten und seine Abhängigkeit von der Düngung". Bodenkunde und Pflanzenernährung. 9/10, 54/55, 708 (1938).

Wachholder K., Holz A., Briem H. J. „Paradentose und Vitamin C". Deutsch. Zahnärzt. Wschr. 41, 27 (1938).

Zaleski W. „Endometriosis uteri interna nach experimentellen Untersuchungen". Arch. Gyn. 168, 98 (1939).

Yudkin S., Hawksley J. C., Drummond J. C. „A case of pellagra". Lancet 29, 253 (1938).

TABLE DES MATIÈRES DES FASCICULES ANTÉRIEURS.

Vol. I. Fasc. 1.

Vol. I. Fasc. 2,3.

Vol. I. Fasc. 4.

ZNICZ
WILNO